ISSN : 0048 – 7848
VOL. 105 IULIE – SEPTEMBRIE Nr. 3
2001

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI

SEMPER ALTIUS

Revista este inclusa în INDEX MEDICUS și în MEDLINE

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicații.
On désire établir l'échange avec d'autre publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch cinzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală este sponsorizată de :

COLEGIUL MEDICILOR DIN IAŞI

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
EUSEBIE ZBRANCA, VALERIU RUSU,
VASILE BURLUI, FLORIN TOPOLICEANU

SECRETAR
EUGEN TÂRCOVEANU

TREZORIER
AUREL IVAN

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, ALLA VÂŢĂ, GHEORGHE SCRIPCARU

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
T. Ciornea
Gh. Costăchescu
Carmen Cotrutz
C. Cotrutz
C. Cotuţiu
D. Costin
M. Covic
Gh. Dănilă
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Doina Frâncu
Viorica Gavăt
M.R. Găleşanu
Mariana Graur
J. Hurjui
N. Ianovici
G. Mihalache
T. Mihăescu
O. Mungiu
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
I. Stratan
Felicia Ştefanache
F. Topoliceanu
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Gheorghe DĂNILĂ
Gabriel UNGUREANU
Doina AZOICĂI

Secretar general de redacţie
Alexandru Dan CIOCHINĂ

Secretari de redacţie
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Florin MITU, Lucian INDREI,
Cristina CIJEVSCHI-PRELIPCEAN

Redactori:
Ovidiu ALEXA, Mariana BERLESCU, Vasile Liviu DRUG,
Carmen VULPOI, Aurora CONSTANTINESCU, Mihaela MUNTEANU,
Lucian BOICULESEI, Corina DIMA-COZMA

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
6600 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. **105/2001**, Nr. 3

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, Tel. 142980

Cont Banca Comercială, filiala Iaşi 45107222

SUMAR

EDITORIAL

C. Stanciu, Anca Trifan: Liver transplantation: ethical issues 423

ACTUALITĂŢI

Corina Cianga, P. Cianga: Traficul limfocitar si evenimentele ulterioare activării limfocitelor în centrul germinal 425
Felicia Ştefanache, Diana Hodorog, D. Cuciureanu: Neurogenetica în boala Parkinson 431
M. Nechifor: Implicaţii normale şi patologice ale receptorilor imidazolinici 438
Irina Maria Jaba, Ioana Luncanu, O.C. Mungiu: Toleranţa şi dependenţa la opioide - implicaţii farmacologice 444
Gabriela Oana Stanciu: Gastroparesis and its management 451
L. Şorodoc, D. Păduraru, Antoanela-Narcisa Şorodoc, Luminiţa Păduraru: Sindromul White-Bland-Garland: maxima dezvoltare naturală a anastomozelor intercoronariene (I) 457
Anca Artenie, R. Artenie, Maria Covic, I. Haulică: Aspecte clinico-biologice ale nefropatiei diabetice 462
Veronica Mocanu, Veronica Colev Luca, Anca-Roxana Stoica, E. Zbranca: Influenţa greutăţii asupra funcţiei axului ovarian 469
L. Miron, Ligia Ciornea: Cancerul renal - opţiuni terapeutice eficace 475
Eugenia Duca: Febra de origine neprecizată: etiologii infecţioase şi principii de diagnostic (II) 481
Egidia Miftode, V. Luca: Infecţia cu *Bartonella* 486
Manuela Ciocoiu, Codruţa Fratu, L. Bădescu, Magda Bădescu: Strategii de imunoizolare pentru transplantul insulelor pancreatice 490

ARTICOLE ORIGINALE

G. Dimofte, Anne Alexander, G. Carlson, R. Little, M. Irving: TNFα and IL-6 involvement in surgical trauma. II. *In vitro* cytokine production 493
Stela Goţia, Irina Popovici, B. Hermeziu: Antioxidant enzymes levels in children with juvenile rheumatoid arthritis 499
Irina Popovici, C. Rezuş, A. Cosovanu: Markeri enzimatici în cardiomiopatia alcoolică 504
Doina Butcovan, Cleopatra Borza, Irina Chisăliţă, Tr. Mihăescu, C. Grigoraş, Maria Sultana Mihailovici: Studiu histopatologic în carcinomul bronhopulmonar 509
Tatiana Ţăranu, Irina-Draga Căruntu, T. Ţăranu, T. Petreuş: Actinic keratosis - A histoenzymological study 514
Georgeta Palel, Adorata Coman, Rodica Petrovanu, Didona Ungureanu: Influenţa terapiei hipolipemiante în reglarea metabolică a diabetului tip II la vârstnic 518
Luminiţa Păduraru, D. Păduraru, Maria Stamatin: Terapia antenatală cu corticosteroizi şi efectele asupra complicaţiilor prematurităţii 521
G. Dimofte, Anca Isloi, Ioana Grigoraş, V. Diaconescu: Criterii de eficienţă a diagnosticului endoscopic în hemoragiile digestive superioare 527
Gabriela Suditu, Cristina Preda, Carmen Vulpoi, Anca Toma: Boli endocrine asociate cu *alopecia areata* - Studiu pe un lot de 27 pacienţi 533

Cătălina Luca, V. Luca, Tatiana Turcu, Doina Mihalache, Rodica Fîntînaru, Irina Teodorescu, Egidia Miftode, Carmen Corcaci, Daniela Leca, M. Hurmuzache: Studiu clinico-biologic al diareei acute cu etiologie mixtă pe un lot de 48 pacienţi 536
Elena Macsim: Aspecte epidemiologice, clinice şi urografice pe un lot istoric de bolnavi cu tumoră Wilms 541
Daniela Beldiman, C.Lupaşcu: Implicaţii medico-legale ale comportamentului antisocial agresiv al minorului 544
Odetta Duma: Rolul mass-mediei în informarea şi educaţia anti HIV/SIDA 549
Cătălina Morăraşu, V. Burlui, Danisia Haba, Ana Ciulei, Mihaela Brânză, G. Morăraşu: Corelaţii între tulburările ocluzale şi modificările de la nivelul articulaţiilor temporo-mandibulare 552
Monica Tatarciuc, Maria Ursache, Irina Grădinaru: Supraprotezarea - soluţie de tratament în edentaţiile subtotale 560
Angela Pavel, Al. Vlahovici , Mihaela Trifan , I. I. Băra, Dorina Creangă: Influenţa lichidelor magnetice asupra unor specii de plante de interes farmaceutic 565

CAZURI CLINICE

C. Bradea, Liliana Forţu, A. Andrei, Dana Mihăilă, D. Niculescu, C. Daniil, Niculina Florea: Un caz de metastaze chistice hepatice 570
N. Dănilă, M. Chifan, Lili Prescorniţă, D. Andronic, C. Taraşi, Felicia Crumpei: Chist hidatic cu localizare rară: intrarahidiană şi cervico-mediastinală 573
Tatiana Ţăranu, T. Ţăranu, Mirela Grigorovici: Diseminările cutanate ale cancerelor viscerale la femeie - în legătură cu un caz clinic 575

TEHNICI ŞI METODE

O. Alexa, D. Păduraru: Examenul radiologic în fracturile extremităţii distale a radiusului 579
C. P. P. Neumann, V. Rusu, Monica-Silvia Tatarciuc: Fenomenul Moiré. Aplicaţii în medicină şi în tehnologia protezelor dentare 583

RECENZIE

Ghiduri de practică şi protocoale în fibrobronhoscopie 585

TEZE DE DOCTORAT

pp. 586-591

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

Al 83-lea Congres al Asociaţiei Morfologilor. Al 12-lea Congres European de Anatomie 592
A III -a Conferinţă Naţională a Societăţii Române de Farmacologie, Terapie si Toxicologie Clinică 593
The IInd Mediterranean Meeting "New perspectives in drugs controlled release" 594
Simpozionul „Cancerul bronho-pulmonar: progrese şi atitudini actuale" 595
Consultaţia antitabac 599

DIN ISTORIA MEDICINEI IEŞENE

I. Hauliţă: Profesorul Nicolae C. Paulescu - adevăratul descoperitor al insulinei 602
Cristina Ionescu, G. Brătescu: Doctorul Arnold Stocker, primul autor din domeniul psihanalizei în România 606

DIN LITERATURA MEDICALĂ

Revista *"Pagini Medicale Bârlădene"*. Continuarea tradiţiei medicale 612

Noutăţi: pp. 437, 443, 456, 468, 480, 489, 517, 526, 540, 548, 559, 564, 572, 582, 598, 601, 605, 611, 614

CONTENTS

EDITORIAL

C. Stanciu, Anca Trifan: Liver transplantation: ethical issues 423

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

Corina Cianga, P. Cianga: Lymphocyte trafic in the events that follow limphocytes activation in the germinal centre 425
Felicia Ştefanache, Diana Hodorog, D. Cuciureanu: Neurogenetics in Parkinson's disease 431
M. Nechifor: Imidazolinic receptors - normal and pathological factors 438
Irina Maria Jaba, Ioana Luncanu, O.C. Mungiu: Opioids tolerance and dependence - pharmacological implications 444
Gabriela Oana Stanciu: Gastroparesis and its management 451
L. Şorodoc, D. Păduraru, Antoanela-Narcisa Şorodoc, Luminiţa Păduraru: White-Bland-Garland syndrom (I) 457
Anca Artenie, R. Artenie, Maria Covic, I. Haulică: Clinical and biochemical aspects of diabetic nefropathy 462
Veronica Mocanu, Veronica Colev Luca, Anca-Roxana Stoica, E. Zbranca: Body weight influence upon the function of ovarian axis 469
L. Miron, Ligia Ciornea: Renal cancer - therapeutical options dilema 475
Eugenia Duca: Fever of unknown origin: infectious etiology and diagnosis principles (II) 481
Egidia Miftode, V. Luca: *Bartonella* infection 486
Manuela Ciocoiu, Codruţa Fratu, L. Bădescu, Magda Bădescu: Immunoisolation strategies for the transplantation of pancreatic islets 490

ORIGINAL PAPERS

G. Dimofte, Anne Alexander, G. Carlson, R. Little, M. Irving: TNFα and IL-6 involvement in surgical trauma. II. *In vitro* cytokine production 493
Stela Goţia, Irina Popovici, B. Hermeziu: Antioxidant enzymes in children with juvenile rheumatoid arthritis 499
Irina Popovici, C. Rezuş, A. Cosovanu: Enzimatic markers in the alcoholic cardiomyopathy 504
Doina Butcovan, Cleopatra Borza, Irina Chisăliţă, Tr. Mihăescu, C. Grigoraş, Maria Sultana Mihailovici: Histopathological study of the bronhopulmonar carcinoma 509
Tatiana Ţăranu, Irina-Draga Căruntu, T. Ţăranu, T. Petreuş: Actinic keratosis: A histoenzymologic study 514
Georgeta Palel, Adorata Coman, Rodica Petrovanu, Didona Ungureanu: Metabolic effects of hypolipemiants drugs on type II diabetes in elderly 518
Luminiţa Păduraru, D. Păduraru, Maria Stamatin: Antenatal corticosteroid therapy and the effects on complications of prematurity 521
G. Dimofte, Anca Isloi, Ioana Grigoraş, V. Diaconescu: Efficiency criteria for endoscopic diagnostic in upper GI bleeding 527
Gabriela Suditu, Cristina Preda, Carmen Vulpoi, Anca Toma: Endocrinological disorders in association with *alopecia areata* 533

Cătălina Luca, V. Luca, Tatiana Turcu, Doina Mihalache, Rodica Fîntînaru, Irina Teodorescu, Egidia Miftode, Carmen Corcaci, Daniela Leca, M. Hurmuzache: Mixt etiology accute diarhoeae - clinical and biological study in 48 patients 536
Elena Macsim: Epidemiological, clinical and urographic aspects in some children with Wilms tumor 541
Daniela Beldiman, C.Lupaşcu: Medical and legal involvement of the ale antisocial aggressiv behaviour of the under-age person 544
Odetta Duma: Mass-media involvment in information and education about HIV/AIDS 549
Cătălina Morăraşu, V. Burlui, Danisia Haba, Ana Ciulei, Mihaela Brânză, G. Morăraşu: Correlation between occlusal dysfunctions and temporomandibular joints disorders 552
Monica Tatarciuc, Maria Ursache, Irina Grădinaru: Overlay prothetic solution in subtotal edentation treatment 560
Angela Pavel, Al. Vlahovici , Mihaela Trifan , I. I. Băra, Dorina Creangă: Magnetic liquid influence upon some plant species of pharmaceutical interest 565

CASE REPORTS

C. Bradea, Liliana Forţu, A. Andrei, Dana Mihăilă, D. Niculescu, C. Daniil, Niculina Florea: Case of cystic mestastases in the liver 570
N. Dănilă, M. Chifan, Lili Prescorniţă, D. Andronic, C. Taraşi, Felicia Crumpei: Rare location of a hydatic cyst: in the upper mediastinum migrated into the spinal channel 573
Tatiana Ţăranu, T. Ţăranu, Mirela Grigorovici: Cutaneous dissemination of visceral neoplasms in women – reported clinical situation 575

TEHNIQUES AND METHODS

O. Alexa, D. Păduraru: Radiological findings in distal radius fractures 579
C. P. P. Neumann, V. Rusu, Monica-Silvia Tatarciuc: Moiré phenomenon. Aplications in medicine and in dental technology 583

REVIEW

Riber bronchoscopy practics and protocols guides 585

PH.D. THESIS

pp. 586-591

SCIENTIFIC MEETINGS

The 82nd Congres of Morphologic Association and the 12nd European Congress of Anatomy 592
The IIIrd Conference of the Romanian Society of Pharmacology, Therapy and Clinical Toxicology 593
The IInd Mediterranean Meeting "New perspectives in drugs controlled release" 594
"Broncho-pulmonar Cancer: progresses and actual tendiences" Symposion 595
Antitabacco consulting 599

FROM THE HISTORY OF MEDICINE IN IASI

I. Haulică: Profesorul Nicolae C. Paulescu – 80 years from insulin discovery 602
Cristina Ionescu, G. Brătescu: Arnold Stocker, the first autor in psychanalysis in Romania 606

FROM THE MEDICAL LITERATURE

"Pagini Medicale Bârlădene" Journal 612

* * *

News: pp. 437, 443, 456, 468, 480, 489, 517, 526, 540, 548, 559, 564, 572, 582, 598, 601, 605, 611, 614

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

EDITORIAL

LIVER TRANSPLANTATION: ETHICAL ISSUES

Liver transplantation is an area where ethical problems abound. Schematically, the main ethical issues concern the organ-donor, the recipient and the society.

ORGAN DONATION - THE RIGHT TO GIVE LIFE

The shortage of donor organs has been a problem for many years. By definition, donation implies free of interest, and it is based on the principle of human generosity. Voluntarism and informed consent have served in all countries as moral guidelines governing the donation of livers. Of course, the range of current ethical debate also includes the dangerous donors with the possibility of transmission of life-threatening disease, cancer, and HIV.

Brain death is now accepted in most countries as definition of death, although this notion is not well perceived by the population, some people distrusting the doctors' abilities to diagnose the brain death with absolute certainty. There are also some religious concerns. Thus, Catholic, Orthodox, Protestant, Muslim, Buddist and part of Judaism accept brain death as definition of death; however, for Islam, the death criteria is definitive stopping of the heart beats, therefore making it impracticable liver transplantation. Hinduism and Shintoism are against transplants, and this is why there are so few liver transplants in Japan. In the European tradition, which accepts the concept of dualism (that is the distinction between soul and body), the dead body is nothing more than the earthly remains after the departure of soul; therefore, a person whose brain is destroyed has no soul and should be regarded as dead.

The Golden Rule from the New Testament says that you have the duty to treat others as you wish them to treat you. This ethical principle is one of the reciprocal duties; it means that we should receive a liver transplant if we need one to survive, and also we have a duty to donate our lives if we suffer a brain death. However, there is another fundamental ethical principle, namely individual freedom, each person having the right to self-determination.

In some countries (Austria, France, Switzerland, Belgium) individuals have to specifically deny the right to utilize their organs for transplantation in case of their brain death; this is so-called" opting out" option ("implicit" or "presumed consent") and it is in contrast with the rules in other countries (i.e. Australia) where individuals are requested to indicate (on their drivers license) that they offer their organs for transplantation in case of their brain death (this is meant by "opting in" option). In the USA, livers are donated, with the consent of the next of kin, from individuals who have brain death. If a person wishes to be an organ donor, he/she carries an organ donor card and places an organ donor sticker on his/her identification card; however, for organ donation it is necessary the consent from his/her family.

THE RECIPIENTS

The selection of patients to receive a liver transplant raises many ethical problems with regard to the time on the waiting list (priority should be given to those who have waited longest), age (priority should have children under 5 years of age), value to society (high value high priority), work status (priority to paid work and caring for family), and outcome of liver transplant (priority to those likely to live longest after transplant).

Initially, liver transplants were attributed according to recipients ranking on the waiting list (first-come first-severe), whatever their underlying disease. This principle has been challenged in many countries where, whenever a liver is available, it is proposed first to the local liver transplant center and, in the absence of recipient here, the liver is proposed to another liver transplant center within the same geographical area ("geographic favor's"); finally, if there is no recipient at that regional center, the available liver is proposed to a recipient belonging to the national waiting list. This kind of allocation raises some ethical dilemmas like geographic favor's (i.e. allocation within the region *versus* where the need is greatest) and giving priority to urgent cases (i.e. fulminating hepatitis) *versus* time on waiting list. Ethically, the waiting list should be modified only by purely medical indications.

Some rich patients, faced with imminent death without having a liver transplant, have attempted to solve their problems themselves, trying to support the high cost of the transplant; this is ethically unacceptable, as the donated liver must be allocated to patients only on the basis of medical need and not on the basis of financial consideration.

A difficult question concerns the alcoholic patients with ESLD: it is ethical to allocate a liver to someone who has destroyed his/her liver through alcohol abuse? And if the answer is yes, should alcoholic patient be allowed to have an equal or unequal access to liver transplant vis-à-vis non-alcoholic patients? These questions have been argued both pro and con. Before 1985, the results of liver transplantation in alcohol-induced ESLD were very poor; however, the results have improved dramatically during 1990s.

THE SOCIETY

The society has to face economic and also moral problems. Cost and limited resources are the major concerns; thus, in USA, the cost of a liver transplant, including pre-surgery expenses and immunosuppressive drugs following the surgery, is over $300,000 for the first year. The health resources are limited and the question is should we save one life at enormous expense when these funds might be used to treat and save numerous other lives?

Over the last two decades, as liver transplantation has become a routine operation and has attained wilder application, many facets of society have become involved (patients, general public, news media, government etc). The liver donor shortage is a difficult problem, which waits to be solved. For instance, in the USA, despite many approaches to increase donation, the number of donors and liver transplants increased 2.4 -fold from 1988 to 1997, the number of patients on the liver transplant list increased 15.6-fold over the same period of time; moreover, only in 1999, 1753 patients in the USA died waiting for a liver transplant. Therefore, it appears that one of the principal ethical issues is to make population (and doctors) consider immoral to "waste" useful organs, and this aim should be reached through education.

XENOTRANSPLANTATION

The increased need for liver transplantation and the shortage of donors have led to increased interest in the use of animals as a source of livers. Xenotransplantation (the engraftment of organs obtained from one species into another species) raises a number of critical ethical issues. Apart being very expensive, xenotransplantation, if successful, it is considered as a deviation from the course of nature. However, with xenotransplantation, many lives will be saved and "the gap" between waiting and donated livers could be closed.

Prof. dr. Carol Stanciu
Dr. Anca Trifan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

ACTUALITĂŢI

TRAFICUL LIMFOCITAR ŞI EVENIMENTELE ULTERIOARE ACTIVĂRII LIMFOCITELOR ÎN CENTRUL GERMINAL

Corina Cianga*, P. Cianga**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
*Facultatea de Medicină Stomatologică
Disciplina Imunologie
**Facultatea de Medicină
Disciplina Imunologie

LYMPHOCYTE TRAFFIC AND THE EVENTS THAT FOLLOW LYMPHOCYTES ACTIVATION IN THE GERMINAL CENTRE (Abstract): After their maturation, lymphocytes migrate from the primary lymphoid organs to the secondary lymphoid organs and tissues. Once in the secondary tissues the lymphocytes do not simply remain there; many move from one lymphoid organ to another via the blood and lymph. This process allows a large number of antigen-specific lymphocytes to come in contact with their appropriate antigen in the microenvironment of the peripheral lymphoid organs and this is important since lymphocytes are monospecific and only a limited number of cells are able to recognize and interact with a particular antigen. When B cells are activated by antigen, with the help from the T cells, they mature either into AFCs (Antibody-Forming Cells), or they develop into memory cells. The germinal centers in various lymphoid tissues represent the sites of the immune response development and memory B cells generation. At these sites, the B cells undergo active hypermutation of the variable genes, a process that can lead to death by apoptosis for some cells. **Key words**: LYMPHOCYTES TRAFFIC, HEV (HIGH ENDOTHELIAL VENULE), LYMPH NODES, GERMINAL CENTER, HYPERMUTATION

TRAFICUL LIMFOCITAR

Migrarea limfocitelor din organele limfoide primare în cele secundare nu este urmată de blocarea lor la nivelul acestor situsuri. Multe din limfocite migrează de la un organ limfoid la altul pe calea circulaţiei sanguine sau limfatice. Calea cea mai importantă şi mai utilizată pentru părăsirea fluxului sanguin de către limfocite este cea a endoteliului înalt ce tapetează venulele post-capilare, cunoscut sub numele de HEV (high endothelial venule). În ganglionii limfatici, aceste structuri se găsesc la nivelul paracortexului şi mai puţin în cortex. Medulara nu conţine HEV. Endoteliul cuboidal al venulelor post-capilare este format din celule activate care exprimă o largă varietate de molecule de adeziune, ce nu se găsesc pe endoteliul neactivat sau la nivelul venulelor obişnuite. Moleculele exprimate de endoteliul activat aparţin superfamiliei imunoglobulinelor: ICAM-1 (intercellular adhesion molecule sau CD54), ICAM-2 (CD102), VCAM-1 (CD106), MAdCAM-1 (mucosal adhesion CAM-1), sau familiei selectinelor (9). Liganzii lor sunt reprezentaţi de molecule de pe membrana leucocitelor, carbohidraţi pentru selectine şi integrine pentru membrii superfamiliei imunoglobulinelor.

Integrinele sunt un grup major de molecule de adeziune, prezente pe membrana multor celule, inclusiv a limfocitelor (6). Fiecare membru al acestei familii este constituit din două lanţuri polipeptidice transmembranare unite non-covalent, α şi β. Moleculele pot fi grupate în trei mari subfamilii, în funcţie de tipul de lanţ β (β1, β2, β3) pe care îl posedă. În general, se consideră că β1-integrinele sunt implicate în legarea la matricea extracelulară, β2-integrinele mediază aderarea leucocitelor la endotelii şi interacţiunea lor cu alte celule imune şi β3-integrinele, numite şi citoadezine participă la funcţionarea plachetelor şi a neutrofilelor în situsurile inflamatorii sau situsurile cu leziuni vasculare. Există însă şi excepţii de la această schemă simplă şi, în plus, au fost identificate şi alte lanţuri beta (de exemplu β7) (14). Fiecare lanţ β se poate asocia cu oricare lanţ α pentru a forma diferite molecule de adeziune. Un rol important în migrarea limfocitelor, a neutrofilelor şi α monocitelor au β2-integrinele LFA-1 (lymphocyte-function associated antigen sau CD11a/CD18) şi CR3 (receptorul 3 pentru complement sau CD11b/CD18), exprimate pe membrana leucocitelor, care interacţionează cu moleculele CAM (cellular adhesion molecule) endoteliale. LFA-1 leagă ICAM-1 şi ICAM-2, exprimate pe endoteliul vascular (22). Se pare că molecula CR3 leagă tot ICAM-1, dar recunoaşte un situs distinct de cel recunoscut de LFA-1. Rolul integrinelor este evident la pacienţii cu sindromul LAD (leucocyte adhesion deficiency), care sunt deficienţi în toate β2-integrinele (LFA-1, CR3, CR4) si suferă infecţii severe datorită unei slabe acumulări a leucocitelor în situsurile inflamatorii (7).

VCAM-1 este indus la nivelul situsurilor inflamatorii. Molecula interacţionează cu integrina VLA-4 (very late antigen) exprimată de unele limfocite (15, 17). Există diferenţe subtile în ceea ce priveşte inducerea de către diverse citokine a diferite molecule de adeziune în diferite paturi vasculare şi la diferite specii. Există studii care au evidenţiat că activarea LFA-1 inhibă abilitatea de legare a moleculelor VLA-4 şi VLA-5, intensificând în acest fel migrarea transendotelială a limfocitelor către situsurile inflamatorii (13, 22).

Familia selectinelor include: P-selectina (CD62P), E-selectina (CD62E, ELAM-1), exprimate pe endotelii şi plachete şi L-selectina, exprimată de unele leucocite. Liganzii pentru selectine sunt reprezentaţi de carbohidraţi. De exemplu glycam-1, exprimat de HEV, are numeroase reziduuri de carbohidraţi ce facilitează legarea L-selectinei de pe suprafaţa limfocitelor, permiţând, în acest fel, intrarea limfocitelor în ganglionii limfatici. L-selectina se poate asocia şi cu MAdCAM-1 de pe HEV de la nivelul mucoaselor. Aceşti carbohidraţi, numiţi generic adresine vasculare sunt exprimaţi constitutiv la nivelul HEV, dar expresia lor poate fi indusă şi la nivelul situsurilor inflamatorii cronice (2).

E şi P-selectina prezente pe endoteliile activate leagă carbohidratul sialyl Lewis-X asociat cu CD15, exprimat de multe leucocite, permiţând scăderea vitezei de circulaţie a leucocitelor în prima fază a diapedezei (10).

Studii recente au evidenţiat faptul că subsetul de limfocite Th1, care activează mecanismele proinflamatorii implicate în protecţie, sunt selectiv recrutate în situsurile inflamatorii acute, prin legarea specifică de P şi E-selectină, în timp ce subsetul Th2, ce induce răspunsurile umorale şi alergice, nu exprimă liganzi specifici pentru aceste două molecule de adeziune (10).

Trebuie făcută distincţie între moleculele ce controlează migrarea celulelor în situsurile inflamatorii şi cele ce intervin în controlul traficului limfocitar normal. Limfocitele naive exprimă L-selectina, ce contribuie la ataşarea de carbohidraţii exprimaţi pe HEV din mucoase şi din ganglionii limfatici. Oprite la nivelul HEV, migrarea limfocitelor este mediată de integrina α4β7 (LPAM-1) care interacţionează cu MAdCAM-1 de pe HEV din ţesuturile limfatice asociate mucoaselor (MALT) sau din plăcile Peyer (4, 11, 12, 13, 21).

Molecula CD44, cunoscută şi sub numele de antigenul Hermes, H-CAM, antigenul Pgp-1 sau ECM-III (receptorul III pentru matricea extracelulară) este o proteină transmembranară, larg distribuită, care există într-o varietate de forme, cu greutăţi moleculare cuprinse între 85 şi 160 kDa, ca urmare a faptului că este codată de o genă compusă din cel puţin 19 exoni, împrăştiaţi pe mai mult de 50 kb de ADN. Forma standard (CD44s) este codată de primii 5 şi ultimii 5 exoni, ceilalţi contribuind la codarea numeroaselor forme variante. Este înalt glicozilată şi înrudită cu proteinele de legare a cartilagiilor. Forma cu greutatea moleculară de 90 kDa predomină la nivelul leucocitelor şi pare a fi implicată în homing-ul limfocitar. Forma cea mai mare se găseşte pe celulele epiteliale şi mezenchimale unde pare să funcţioneze ca receptor pentru acidul hialuronic.

S-a demonstrat, de asemenea, că, prin domeniul său citoplasmatic, CD44 intervine în transmiterea semnalelor (26), recrutând izoforme ale protein kinazei C (PKC), în timpul rearanjării citoscheletului şi al motilităţii celulare. CD44 este implicat în progresia tumorală şi în procesul de metastazare (1, 23). Numeroase cancere de colon sau mamare exprimă variante de CD44 ce conţin aminoacizi codaţi de exonii 6 sau 7. Aceste variante, şi în special V6, au fost corelate cu potenţialul extrem de agresiv al neoplasmelor, expresia lor fiind considerată factor prognostic pentru supravieţuire. Variantele CD44 ar putea funcţiona în timpul metastazării în mai multe moduri. Modificările în proprietăţile adezive şi/sau în transmiterea semnalului, a variantelor CD44 comparativ cu forma standard, ar putea amorsa comportamentul metastatic.

FOLICULUL SECUNDAR ŞI EVENIMENTELE ULTERIOARE ACTIVĂRII LIMFOCITELOR T ŞI B ÎN CENTRUL GERMINAL

După imunizarea cu o substanţă imunogenă, unele celule B activate se vor diferenţia în plasmocite si vor secreta anticorpi circulanţi, altele populează foliculii primari din organele limfoide secundare. Proliferarea limfocitelor B la nivelul foliculilor este primul semn al formării centrilor germinali. Micromediul complex oferit de centrul germinal este esenţial pentru generarea celulelor B de memorie şi de mare afinitate (24).

Dinamica dezvoltării centrului germinal a fost evidenţiată prin studii de imunohistochimie şi de analiză specifică cu anticorpi monoclonali, pe şoareci BALB/c, imunizaţi cu 2-fenil-oxazolonă conjugată cu albumină de găină (5). După 4 zile de la imunizare, mici grupuri de celule proliferante îşi fac apariţia în foliculi, dar ele nu leagă antigenul; sunt blaşti B, cu rată extrem de mare de proliferare, care vor da naştere centroblaştilor. Centroblaştii migrează către interiorul foliculului secundar unde formează zona întunecată a centrului germinal. In timpul acestei faze de expansiune clonală, expresia imunoglobulinelor de membrană este inhibată. Procesul intens de proliferare celulară din zona intunecată a centrului germinal se însoţeşte de activarea unor mecanisme ce induc apariţia hipermutaţiilor la nivelul genelor V, ce codează regiunea variabilă a imunoglobulinelor, astfel încât, centrocitele ce se vor diferenţia din centroblaşti vor exprima receptori pentru antigen (BCR) mutanţi, prezentând diferite afinităţi pentru antigen. Centrocitele ocupă partea bazală a zonei clare a centrului germinal, unde vin în contact cu celulele foliculare dendritice. Începând cu ziua a şasea, foliculul este plin de celule proliferante, dintre care, mai mult de jumătate se află situate în zona apicală, într-o reţea de celule foliculare dendritice. După zece zile de la imunizare, zonele întunecată şi clară devin evidente, iar celulele foliculare dendritice de la polul apical al zonei clare exprimă molecula CD23. Stimularea centrocitelor de către antigenul expus pe suprafaţa celulelor foliculare dendritice se însoţeşte de un proces de selecţie în funcţie de afinitatea receptorului lor pentru antigen (18, 24). Începând cu ziua a treisprezecea, a fost evidenţiat un număr crescut de macrofage, al căror rol este de îndepărtare prin fagocitoză a limfocitelor B care au suferit procesul de apoptoză. Ziua a cincisprezecea marchează începutul unui declin al zonei întunecate, scăderea numărului de macrofage şi intensificarea expresiei CD23 la nivelul celulelor foliculare dendritice bazale.

Celulele foliculare dendritice (FDC) sunt celule specializate, care joacă un rol cheie în selecţia şi salvarea de la moartea prin apoptoză a limfocitelor B. Procesul de salvare este foarte rapid, mecanismul nu este pe deplin elucidat, dar se pare că nu implică interacţiunea CD40-CD40L (8). Se ştie însă că limfocitele B din centrul germinal interacţionează cu celulele foliculare dendritice prin intermediul mai multor molecule de suprafaţă, printre care şi molecule de adeziune cum ar fi ICAM-1/LFA-1 şi VCAM-1/VLA-4. Totodată, ele interacţionează prin complexele imune de pe suprafaţa celulelor foliculare dendritice recunoscute de receptorul pentru antigen al celulei B (BCR). În timpul interacţiei dintre cele două tipuri celulare, s-a evidenţiat o redistribuire a unor molecule exprimate de limfocitul B : BCR, CD19, CD21, CD22, CD11a care tind să se polarizeze către zona de contact cu celula foliculară dendritică, în timp ce CD20 şi CD40 nu par să fie afectate (20). Pe de altă parte, expresia multor molecule de adeziune, cum sunt CD54, CD50, CD22, CD11a, CD58, este inhibată la nivelul celulelor B din centrul germinal care intră în apoptoză (25).

Centrocitele sunt programate să moară după o perioadă de timp, dacă imunoglobulinele lor de suprafaţă nu leagă antigenul. O lungă perioadă de timp celulele foliculare dendritice au capacitatea de a prezenta pe membrana lor antigenul, fie opsonizat cu molecule componente ale sistemului complement, fie sub formă de complexe antigen-anticorp. Tot ele pot stimula limfocitul B şi prin molecula CD23, capabilă să lege CR2 (CD21) de pe suprafaţa B-ului şi să iniţieze un semnal costimulator. Limfocitele B, care au legat eficient antigenul prezentat de celulele foliculare dendritice şi au supravieţuit selecţiei, vor părăsi centrul germinal şi se vor diferenţia fie în celule B de memorie, fie în plasmocite. Destinul fiecărei celule B depinde de semnalele primite din partea celulelor foliculare dendritice şi din partea limfocitelor T. Semnalul necesar diferenţierii în plasmocit nu este cunoscut, dar se pare că molecula CD23 ar avea un rol important, în forma sa solubilă, secretată de celulele foliculare dendritice. Diferenţierea în plasmocit se asociază cu o serie de modificări morfologice, caracterizate de citoplasmă abundentă, dominată de un reticul endoplasmic rugos bine dezvoltat, bogat în imunoglobuline, un aparat Golgi perinuclear proeminent, cromatină condensată la periferie. Imunoglobulinele de suprafaţă şi moleculele MHC sunt slab exprimate sau lipsesc de pe membrana celulei, fapt ce dovedeşte independenţa secreţiei de anticorpi de contactul cu antigenul sau cu limfocitele T. După o viaţă de aproximativ patru săptămâni în măduva osoasă sau în lamina propria a suprafeţelor epiteliale, plasmocitele mor, probabil prin apoptoză, fenomen ce limitează durata răspunsului umoral.

Cea de-a doua alternativă pe care o au limfocitele B selectate care părăsesc centrul germinal este de diferenţiere în B-uri cu memorie, celule ce nu secretă anticorpi în cursul răspunsului primar, dar ulterior contactului cu acelaşi antigen sunt rapid activate. Nu se ştie cu exactitate ce anume decide diferenţierea centrocitelor. O posibilitate ar fi că limfocitele B selectate de celulele foliculare dendritice devin plasmocite dacă nu interacţionează prin molecula lor de suprafaţă, CD40. Centrul germinal conţine limfocite T CD4+, care exprimă CD40L, ligandul moleculei CD40. Probabil că aceste limfocite T induc diferenţierea limfocitelor B în celule de memorie.

CD40 este o proteină de membrană cu greutate moleculară de 33 kDa, membru al familiei TNF-receptorilor, exprimată pe membrana celulelor prezentatoare de antigen, incluzând limfocitele B, celulele dendritice, macrofagele activate, celulele foliculare dendritice.

Interacţiunea moleculei CD40, de pe limfocitul B, cu CD40L joacă un rol esenţial în switch-ul de clasă (comutarea de clasă) al imunoglobulinelor, generarea celulelor B de memorie şi formarea centrilor germinali, fenomen dependent de limfocitul T, fapt dovedit la pacienţii cu sindrom manifestat prin hiper-imunoglobulinemie M, care sunt deficienţi în CD40 sau CD40L.

În cursul activărilor celulare de la nivelul ţesuturilor limfatice periferice, datorită prezenţei fenomenului de hipermutaţii din regiunile V, variabile, ale imunoglobulinelor, self toleranţa poate fi compromisă, datorită posibilităţii apariţiei limfocitelor B cu reactivitate anti-self. Numeroase studii au evidenţiat că centrul germinal este situsul de selecţie pozitivă şi negativă a repertoriului limfocitelor B şi că apoptoza mediată de receptorul pentru antigen al celulei B (BCR) este instrumentul principal al deleţiei clonelor auto-reactive, care iau naştere ca urmare a hipermutaţiilor, într-o manieră distinctă de sistemul Fas/FasL (3). Aceste observaţii sugerează o analogie între moartea limfocitelor B imature dependentă de receptorul pentru antigen din măduva osoasă şi procesul care se produce în centrul germinal, în stadiul de centrocite, când BCR ar media un semnal reglator negativ, dominant, care ar putea fi inhibat numai de o interacţiune salvatoare cu limfocitul T.

Rolul celulelor T, prezente într-un număr mic la nivelul centrului germinal, nu este cunoscut în totalitate. Ele prezintă un fenotip caracteristic limfocitelor T helper/inducer, fiind unice în ceea ce priveşte expresia moleculei CD57, al cărei rol este deocamdată necunoscut. Recent s-a evidenţiat că aceste celule prezintă o sensibilitate asemănătoare timocitelor la apoptoza mediată de receptorul pentru antigen al limfocitului T (TCR) sau de hormoni steroizi şi sunt supuse unor procese de selecţie pozitivă şi negativă mediate de antigen. De aceea, s-a sugerat că centrul germinal induce limfocitelor fenotipul necesar menţinerii self-toleranţei. Studiile au implicat evidenţierea în centrul germinal al amigdalelor a limfocitelor T în diferite stadii de diferenţiere : celule dublu pozitive (CD3+, CD4+, CD8+) sau dublu negative (CD3+, CD4-, CD8-). Totodată, prin tehnici de dublu marcaj pentru CD57 şi markerul de proliferare Ki-67, s-a demonstrat că nu numai limfocitele B proliferează în centrul germinal, dar şi o parte a limfocitelor T sunt în ciclul celular, populaţia T exprimând un fenotip asemănător celui din timpul ontogeniei T ce are loc în timus (19).

BIBLIOGRAFIE

1. Albelda S.M., Role of cell adhesion molecules in tumor progression and metastasis, in *Tumor progression and metastasis*, Ed. Academic Press Limited, New York, 1994.
2. Bargatze R.F., Streeter P.R., Butcher E.C., Expression of low levels of peripheral lymph node-associated vascular addressin in mucosal lymphoid tissue : possible relevance to the dissemination of passaged AKR lymphomas, *J Cell Biochem*, 1991, 12, 219-226.
3. Billian G., Mondiere P., Berard M., Bella C., Defrance T., Antigen receptor-induced apoptosis of human germinal center B cells is targeted to a centrocytic subset, *Immunol Lett*, 1997, 56 (1-3), 107-112.
4. Briskin M.J., McEvoy L.M., Butcher E.C., The mucosal vascular addressin, MAdCAM-1, displays homology to immunoglobulin and mucin-like adhesion receptors and to IgA, *Nature*, 1993, 363, 461-468.
5. Camacho S.A., Berek C., An analysis of the dynamic structure of the germinal center after primary immunization, *Immunol Lett*, 1997, 56 (1-3), 16-22.

6. Cheresh D.A., Structural and biologic properties of integrin-mediated cell adhesion, *Lab Immunol II,* 1992.
7. Corell A., Gallego C.R., Arnaiz-Villena A., T cell activation deficiencies and disease, in: *Lymphocyte Signalling : Mechanisms, Subversion and Manipulation,* eds. Harnett M.M., Rigley K.P., Ed. John Wiley & Sons Ltd, 1997.
8. van Eijk M.C., Lindhout E., van Dartel J., de Groot C., Involvement of ACPI a cysteine protease inhibitor in follicular dendritic cell-mediated rescue of germinal center B cells, *Immunol. Lett,* 1997, 56 (1-3), 16-21.
9. Hamann A., Thiele H-G., Molecules and regulation in lymphocyte migration, *Immunol Rev,* 1989, 108, 19-25.
10. Hamann A., Austrup F., Allemand Y., Vestweber D., Herz U., Renz H., Brauer R., Th1 but not Th2 cells are recruited by P-and E-selectin into sites of acute inflammation, *Immunol Lett,* 1997, 56 (1-3), 201-207.
11. Hamann A., Jablonski-Westrich D., Jonas P., Thiele H-G., Homing receptors reexamined : mouse LECAM-1 (MEL-14 antigen) is involved in lymphocyte migration into gut-associated lymphoid tissue, *Eur J Immunol,* 1991, 21, 2925-2931.
12. Holzmann B., McIntyre B.W., Weissman I.L., Identification of a murine Peyer's patch - specific lymphocyte homing receptor as an integrin molecule withan a chain homologous to human VLA-4, *Cell,* 1989, 56, 37-43.
13. Holzmann B., Weissman I.L., Peyer's patch-specific lymphocyte homing receptors consist of a VLA-4 like a chain associated with either of two integrin b chains, one of which is novel, *EMBO J,* 1989, 8, 1735-1741.
14. Hu M.C-T., Crowe D.T., Weissman I.L., Holzmann B., Cloning and expression of mouse integrin bP(b7) : a functional role in Peyer's patch specific homing, *Proc Natl Acad Sci USA,* 1992, 89, 8254-8260.
15. Issekutz T.B., Inhibition of in vivo lymphocyte migration to inflammation and homing to lymphoid tissue by the TA-2 monoclonal antibody : a likely role for VLA-4, *Cell,* 1991, 56, 37-44.
16. Issekutz T.B., Effect of antigen challenge on lymph node lymphocyte adhesion to vascular endothelial cells and the role of VLA-4 in the rat, *Cell Immunol,* 1991, 138, 300-306.
17. Klix N., Goyenechea B., Yelamos J., Williams G.T., Milstein C., Neuberger M.S., Regulation of somatic hypermutation, *Immunol Lett,* 1997, 56 (1-3), 17-23.
18. Kroncke R., Ernst M., Flad H.D., Gerdes J., The germinal center : Another place for T-cell selection and maturation, *Immunol Lett,* 1997, 56 (1-3), 106-111.
19. Lindhout E., de Groot C., Redistribution of surface molecules on germinal center B cells after binding to follicular dendritic cells, *Immunol Lett,* 1997, 56 (1-3), 109-115.
20. Nakache M., Lakey-Berg E., Streeter P.R., Butcher E.C., The mucosal vascular addressin, MAdCAM is a tissue-specific endothelial adhesion molecule for circulating lymph nodes, *Nature,* 1989, 337, 179-186.
21. Porter J.C., Hogg N., Integrin cross-talk : activation of LFA-1 on human t-lymphocytes inhibits the beta1 integrins VLA-4 and -5, affecting adhesion and migration, *Immunol Lett,* 1997, 56 (1-3), 201-208.
22. Ponta H., Sleeman J., Herrlich P., Tumor metastasis formation : cell-surface proteins confer metastasis-promoting or suppressing properties, *Biochim Biophys Acta,* 1994, 1198-1205.
23. Smith K.G.C., Light A., Nossal G.J.V., Tarlinton D.M., Affinity maturation in the antibody secreting and memory B cell compartments in response to a hapten, *Immunol Lett,* 1997, 56 (1-3), 15-11.
24. Segundo C., Medina F., Rodriguez C., Brieva J.A., Loss of adhesion molecules is an early event during human germinal center B cell apoptosis, *Immunol Lett,* 1997, 56 (1-3), 106-112.
25. Taher T.E.I., van der Voort R., Smit C., Prevo R., Hartmann G., Gherardi E., Pals S.T., Interaction of Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor with a heparan sulphated CD44 splice variant : Implications in the signal transduction through c-Met, *Immunol Lett,* 1997, 56 (1-3), 201-208.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

NEUROGENETICA ÎN BOALA PARKINSON

Felicia Ştefanache, Diana Hodorog, D. Cuciureanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Neurologie

NEUROGENETICS IN PARKINSON'S DISEASE (Abstract) : The pathogenesis of Parkinson's disease, a progressive degenerative disorder of the central nervous system, remains obscure. 20% of cases are familial. The disorder may be due to a combination of genetic and environmental factors. Some monogenic forms of Parkinson's disease have been described. Many genetic studies explore whether a candidate gene may confer an increased risk for this disease. The search for a genetic susceptibility may lead to establish a preventive therapy. **Key words** : PARKINSON'S DISEASE, PARKINSON'S GENETIC FACTORS, PARKINSON'S GENE POLYMORPHISM.

Progresele importante înregistrate în domeniul biologiei moleculare şi a geneticii aplicate au favorizat studiile de neurogenetică iar succesele obţinute în cartografierea genomului uman permit astăzi studiul bolilor plurifactoriale / poligenice şi identificarea unor gene susceptibile pentru diferite boli neurologice cum ar fi boala Parkinson (BP). Deşi descrisă de peste un secol, BP rămâne continuu în atenţia cercetătorilor în neuroştiinţe deoarece : etiologia rămâne încă necunoscută, boala are o progresivitate ce nu este influenţată încă de nici o terapie, diagnosticul BP rămâne pur clinic, nici un marker biologic nu a fost încă identificat.

Afecţiune ce survine în general sporadic, ea poate avea în 20-30% cazuri caracter familial. Aceasta a făcut să se suspecteze o susceptibilitate genetică în BP, variabilă de la un individ la altul. Implicarea factorilor genetici (alături de factorii de mediu) în etiologia BP ar fi susţinută prin următoarele argumente :

- existenţa formelor monogenice de BP dovedită prin raportarea de familii cu BP autosomal dominantă confirmată patologic ;
- analiza segregării pedigriurilor cazurilor spitalizate sugerând un mod de ereditate AD cu penetranţă redusă ;
- rezultatele pozitive ale studiilor de asociere alelică (7) ;
- concordanţa la gemeni folosind PET scan şi evidenţierea unor disfuncţii ale substanţei negre (fără expresie clinică) ;
- dovada agregării familiale (15) adusă de numeroase studii sugerează că factorii familiali - care ar putea fi genetici, de mediu sau atât genetici cât şi de mediu - ar putea juca un rol important în BP ;
- riscul crescut printre rudele pacienţilor cu BP în studiile familiale.

Formele comune de BP - atât sporadice cât şi familiale - implică interacţiunea complexă a susceptibilităţii genetice şi a expunerii la factori din mediu. Am putea reprezenta BP sub forma unui spectru continuu de entităţi etiopatogenice şi clinice desfăşurate între doi poli : un prim pol reprezentat de parkinsonismul post intoxicaţie cu MPTP, determinat 100% de mediu ; un al doilea pol reprezentat de BP AD , formă pur genetică. Studiile genetice în BP au vizat o serie de gene candidate, care prin funcţia lor sunt suspectate a contribui la BP. Interesul s-a orientat spre genele implicate în calea dopaminei, a genelor reglatoare ale metabolismului neurotoxinelor şi a medicamentelor, transportori sau receptori pentru neuromediatori, factori trofici, studiul genomului mitocondrial şi al proteinelor citoscheletale. Ne vom referi în continuare la trei aspecte ale neurogeneticii în BP: formele familiale de BP şi genele candidate studiate; formele sporadice de BP; perspectivele terapiei genice în BP.

FORMELE FAMILIALE DE BP

Studiile neurogenetice au dus la identificarea unor forme monogenice de BP. Pentru fiecare din aceste forme a fost stabilit cromozomul la care este linkată, un locus, tipul de ereditate, gena precum şi diferenţele privind tabloul clinic şi aspectul morfopatologic (Tabelul I).

Un prim locus identificat a fost Park1 iar gena implicată - α synucleina - a fost localizată pe cromozomul 4q21-q23. Această formă de BP se caracterizează prin tendinţă la debut precoce şi evoluţie rapidă. Synucleinele sunt proteine mici, abundente în neuroni, concentrate în terminaţiile presinaptice. α synucleina este specific implicată în boala neurodegenerativă (17) şi formează componenta fibrilară majoritară a corpilor Lewy. Funcţia proteinei este puţin cunoscută, localizarea sinaptică şi perinucleară sugerează implicarea în plasticitatea neuronală. Synucleinele (24) ar fi implicate în integrarea semnalelor presinaptice şi transportul transmembranar, participând la un turnover localizat, dependent de experienţă, al membranelor sinaptice. Acest proces este important pentru învăţarea pe termen lung iar funcţiile de memorare ar putea fi cel mai vulnerabile la rupere în bolile neurodegenerative asociate îmbătrânirii. Rămâne de stabilit rolul direct al acestei gene în degenerarea neuronilor dopaminergici (mutaţia genei creşte sensibilitatea neuronilor dopaminergici la neurotoxine ?).

TABELUL I

Forme monogenice de boală Parkinson

CARACTERE GENETICE	CARACTERE CLINICE	CARACTERE MORFOPATOLOGICE
Locus - PARK 1 Gena - α synucleina Cromozom - 4q21-q23 Transmitere - AD Mutaţii - pereche de baze în exonul 4 poziţia 209 (G209A) - transversie G-C în poziţia 88 a secvenţei codante	Debut precoce (46±13ani) Curs rapid (10 ani)	Corpi Lewy abundenţi cu α synucleina fibrilară
Locus - Park 2 Gena - PARKIN Cromozom - 6q25.2-27 Transmitere - AR Mutaţii - deleţii homozigote ale exonilor 4,3-7,3,8-9 - mutaţii punctiforme - polimorfisme	Debut < 40 ani Progresie lentă Fluctuaţii diurne Răspuns bun la L-DOPA Diskinezii precoce şi severe Severitate ce depinde de mutaţie	Corpi Lewy absenţi
Locus - PARK 3 1.Gena ? Cromozom - 2p13 Transmitere-AD Penetranţă - 40%	Debut 37 - 89 ani Evoluţie spre demenţă	Corpi Lewy prezenţi
2.Gena UCHL-1 Cromozom - 4p Penetranţă incompletă	Debut 49 - 51 ani Simptome tipice	
3.Gena ? Cromozom 4p14-16.3 Transmitere - AD	Debut 44 ± 9 ani Progresie rapidă Tremor esenţial	Corpi Lewy prezenţi

Un al doilea locus studiat a fost Park2 (Tabelul I), gena fiind denumită parkin ce determină o BP formă juvenilă (32), progresie lentă, fluctuaţii diurne, răspuns bun la L-DOPA; diskineziile precoce şi severe induse de aceasta sunt regula. În gena parkin au fost identificate (1): deleţii homozigote a exonilor, mutaţii punctiforme, polimorfisme. S-au constatat o serie de corelaţii genotip-fenotip. Pacienţii cu deleţii homozigote ale exonilor genei parkin sau cu mutaţii „missense" au avut debut mai precoce, rigiditatea şi bradikinezia - 97% cazuri, tremorul - 68%, distonia la debut 30%, diskinezii - 71%, fluctuaţii - 50%. Alt locus identificat este Park3 cu 3 gene candidate. Pentru locusul de pe 2p13 gena nu a fost încă identificată, debutul la 59 ani, uneori evoluţie spre demenţă. Pe acelaşi locus Leroy identifică gena UCH-L1 (ubyquitin carboxy-terminal hydroxilaza L1)(7) localizată pe 4p. Farrer identifică pentru locusul Park3 a treia genă pe 4p14-16.3 (determină uneori BP alteori tremor esenţial).

Zareparsi şi Wirdefelt au examinat linkage-ul regiunii candidate 6cM a cromozomului 17 ce include şi înconjoară tau la membrii a 8 familii de pacienţi cu BP familială (mutaţiile genei tau produc boli neurodegenerative ereditare prin funcţii proapoptotice afectând homeostazia Ca intracelular), fără a găsi argumente care să susţină linkage-ul acestei zone cu BP(10). Alţi autori (26) au constatat că genotipul A0/A0 al genei tau are frecvenţă crescută la bolnavii cu BP. Au fost analizate secvenţele repetitive CAG/CTG clonate şi neclonate în BP familială cu fenomen de anticipare (31); deşi în alte boli neurologice s-a constatat corelarea acestui fenomen cu creşterea numărului de asemenea secvenţe, în cazurile de BP familială cu anticipare genetică corelarea nu se verifică.

Plecând de la faptul că în BP există o perturbare a căii dopaminergice datorate degenerării neuronale din substanţa neagră, s-a considerat că genele ce codifică proteine implicate în transmisia dopaminergică şi metabolismul dopaminei sunt candidaţi importanţi de investigat în BP. 4 gene candidate au fost evaluate în BP familială: transportorul dopaminei (DAT), receptorul D2 al dopaminei (DRD2) şi principalele enzime catabolice ale dopaminei, MAOA şi MAOB (20). S-a analizat posibilitatea ca variantele genetice ale MAOA să fie implicate în predispoziţia la BP (6) şi în modularea efectului fumatului (MAOA este inhibată de fumat, aparent cu efect protectiv pentru BP). Polimorfismul EcoRV al MAOA nu a fost asociat semnificativ cu BP (5) şi nici nu a modificat relaţia inversă cu fumatul, dar riscul de BP este scăzut la fumători cu alele G pentru MAOB (4) şi crescut la cei cu alele A. Studiile sugerează un posibil rol al locusului DRD2 ca determinant genetic în BP familială. Distribuţia alelică a DRD2 este diferită la pacienţii cu BP comparativ cu grupul de control (22, 23), frecvenţa alelelor 3 pentru locusul DRD2 fiind semnificativ mai mare. Persoanele purtătoare de alele 3 ar avea susceptibilitate crescută pentru BP (25). Semnificaţia funcţională a acestei asocieri alelice pentru DRD2 apare neclară. DRD2, localizat mai ales în neostriat şi pars compacta a SN, este ţinta majoră pentru neuronii dopaminergici nigrostriatali ce controlează funcţia motorie. Deoarece modificările majore sunt în calea nigrostriatală presinaptică, rolul receptorului D2, mai ales postsinaptic, pare a fi minor în BP.

FORMELE SPORADICE DE BP

Două din genele implicate în BP familială au fost studiate şi la pacienţii cu forme sporadice de BP: a) polimorfismele genei parkin (30, 17), studiile sugerând că heterozigotismul codonului 167 ar putea reprezenta un factor de risc genetic pentru BP sporadică; frecvenţa alelei R/W366 a fost semnificativ mai mică la pacienţii cu BP(posibil rol protector al acestei alele) (34); b) gena UCH-L1 cu polimorfismul S18Y (purtătorii acestei alele au risc scăzut de BP).

Genele enzimelor de detoxifiere au făcut obiectul unor studii complexe:

- analiza polimorfismelor genei debrisoquin-4-hidroxilazei (codificată CYP2D6) (29), enzimă din grupul enzimatic al citocromului P450 ce catalizează descompunerea unor componente exo şi endogene; frecvenţa crescută a alelelor CYP2D6*4 a sugerat că defectele enzimelor de detoxifiere ar putea contribui la susceptibilitatea genetică a BP (33);
- studiul unui polimorfism bialelic al paraoxonazei 1 (PON1) la codonul 192 (alele A şi B) (13). S-a constatat că frecvenţa alelei B(Arg) a fost semnificativ mai crescută în BP sporadică, unele polimorfisme ale PON1 contribuind la efectul unor neurotoxine din mediu responsabile de neurodegenerarea prin îmbătrânire;
- pornind de la ideea că oxidarea enzimatică şi nonenzimatică a dopaminei generează specii reactive de oxigen ce determină moarte celulară apoptotică în neuronii dopaminergici (19), cercetările au condus la descoperirea unei neurotoxine endogene MPTP-like. Aceasta a fost identificată ca 1(R),2(N)dimetil-6,7-dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroizoquinolina [NM(R)Sal] (12). Compusul induce apoptoza pe celule dopaminergice SH-SY5Y, fiind în concentraţii crescute în LCR la pacienţii cu BP netratată. Enzimele (R)salso-linoilsintetază şi Nmetiltransferaza neutră sintetizează acest produs în nigrostriat, activitatea lor fiind crescută în limfocitele bolnavilor cu BP comparativ (acest compus este agent patogenic al BP ?).

Alte gene candidate studiate în BP sporadică au fost:

- polimorfismele apolipoproteinei E(APOE) (21); un polimorfism funcţional în regiunea reglatoare(3) (-491A/T) a fost asociat cu boala Alzheimer (BA). S-a studiat frecvenţa acestui polimorfism şi la pacienţii cu BP(fără diferenţe între pacienţii studiaţi şi grupul de control);
- gena a_1-antichimotripsinei (ACT) al cărui genotip AA este corelat cu BP (18);
- gena colecistokininei (CCK), enzimă ce modulează eliberarea dopaminei în calea mezolimbică. Au fost identificate (9) 3 genotipuri diferite ale locusului -45 la pacienţii cu BP. Diferenţele au fost evidenţiate şi la compararea pacienţilor cu BP şi halucinaţii cu cei fără halucinaţii, sugerând că mutaţii ale locusului -45 a genei CCK ar putea influenţa vulnerabilitatea la halucinaţii a pacienţilor trataţi cu L-DOPA;
- gena transportorului serotoninei; un polimorfism funcţional al regiunii promotoare este corelat cu anxietatea în BP (testată pe scalele Hamilton) (16). Pacienţii cu alele scurte au avut scoruri mai mari pe aceste scale, iar aceste alele ar fi un factor de risc pentru dezvoltarea anxietăţii şi depresiei în BP;
- gena N-acetil transferazei 2 (NAT2), constatându-se că există polimorfisme ale acetilării şi oxidării determinate genetic la bolnavii cu BP. Genotipul asociat acetilării lente a fost mai frecvent la pacienţii cu BP (2), iar alelele M1, M2, M3 ale NAT2 au fost prezente cu frecvenţe egale comparativ cu grupul de control (12);
- gena mangan – superoxid dismutazei (MnSOD), cu două polimorfisme (11) asociate cu BP (Ile58Thr şi Ala9Val);

- genele receptorilor dopaminei: a) gena DRD4 (27); b) gena receptorului D_1 pentru dopamină cu 3 polimorfisme (neasociate cu riscul de dezvoltare a BP); c) gena receptorului D_2 cu 15 alele cu frecvenţă mai mare la pacienţii cu BP; frecvenţa alelelor 13 şi 14 a fost mai mare la pacienţii fără diskinezii comparativ cu pacienţii diskinetici (unele alele ale receptorului D_2 reduc riscul de dezvoltare a diskineziilor doză-dependente).

Rolul mitocondriei a fost studiat în BP (14), pornind de la implicarea acesteia ca reglator în moartea celulară şi de la supoziţia că apoptoza clasică nu ar juca un rol major în degenerarea substanţei negre din BP. Un defect biochimic al complexului I al lanţului respirator mitocondrial a fost descris la un grup relativ mare de cazuri de BP. Acest defect al complexului I are o cauză genetică şi ar putea proveni din mutaţiile ADN mitocondrial.

Istoricul familial (28) de BP este factor de risc important pentru BP la subiecţii de vârste sub 70 ani şi pentru persoanele de sex masculin. Expunerea profesională la cupru, fier şi plumb creşte riscul de BP la pacienţii cu istoric familial de BP, iar fumatul de ţigarete a fost asociat pozitiv cu BP la cei cu istoric familial.

TERAPIA GENICĂ ÎN BP

Aceasta include (8): a)sisteme *ex vivo* bazate pe modificarea secvenţelor genice ale celulelor/ţesuturilor urmată de introducerea acestora în creierul gazdă; b)sisteme *in vivo* implicând introducerea terapeutică a informaţiei genetice direct în creier. Se tentează dezvoltarea unor linii celulare ce conţin gene neuroprotectoare / neurorestorative care sunt „altoite" cu creierul şi injectate direct în acesta, adiacent sau chiar în corpul striat. Celulele introduse secretă structuri care ameliorează simptomele BP. S-a încercat introducerea de gene ce codifică enzimele responsabile de biosinteza dopaminei, tirozin-hidroxilazei, dopadecarboxilazei.

Studiile *in vivo* implică tehnologii de transfer genic ce includ liposomii, plasmidele, virusurile sau transferul direct de ADN. Dintre vectorii de transfer genic cei mai promiţători sunt cei bazaţi pe ADN care transfectează SNC postmitotic, cu genoame mari capabile să conţină genele terapeutice. Au fost folosiţi: 1. herpes simplex virus (HSV-1) sub forma vectorilor virali defectivi sau recombinanţi; 2. adenovirusurile; GDNF (glial cell derived neurotrophic factor) şi BDNF (brain derived neurotrophic factor), cu efect neuroprotector şi potenţial neuroregenerativ pe sistemul nigrostriat au fost transferaţi folosind vectorii adenovirali; cADN-GDNF uman introdus în celulele substanţei negre a determinat creşterea duratei lor de supravieţuire; 3. virus ADN defectiv (adenoasociated virus=AAV) nonpatogenic care se poate integra în cromozomul gazdă.

CONCLUZII

1. Implicarea factorului genetic în formele familiale şi idiopatice de BP este departe de a fi elucidată.
2. Polimorfismul unor gene pare a fi un factor de risc, dar nu există o dovadă directă pentru o relaţie cauzală între polimorfism şi riscul crescut de BP, rămânând de stabilit în ce mod mutaţiile acestor gene determină degenerarea selectivă a neuronilor dopaminergici.
3. În BP idiopatică elementele epigenetice (mitocondria, membranele, modificările proteice) sunt ţinte primare care atunci când sunt afectate iniţiază degenerarea neuronilor dopaminergici, ducând eventual la moartea celulară.
4. Căutarea factorilor de susceptibilitate genetică pentru BP este utilă în identificarea subiecţilor cu risc şi ar putea conduce la conturarea unor terapii de prevenţie sau curative mai specifice.

5. Natura neurotoxinelor care determină degenerarea neuronală în BP nu este bine înţeleasă, stresul oxidativ fiind unul din factorii intermediari de risc care iniţiază şi/sau promovează degenerarea neuronilor dopaminergici.

BIBLIOGRAFIE

1. Abbas N., Lücking C.B., A wide variety of mutations in the parkin gene are responsable for autosomal recessive parkinsonism in Europe, *Hum Mol Genetics*, 1999, 8 (4), 567-574.
2. Bandmann O., Vaughan J.R., Detailed genotyping demonstrates association between the slow acetylator genotype for N-acetyltransferase 2(NAT2) and familial Parkinson's disease, *Mov Disord*, 2000, 15 (1), 30-35.
3. Bon M.A., Jansen Steur E.N., Neurogenetic correlates of Parkinson's disease : apolipoprotein-E and cytocrome P450 2D6 genetic polymorphism, *Neurosci Lett*, 1999, 266 (2), 149-151.
4. Checkoway H., Franklin G.M., A genetic polymorphism of MAO-B modifies the association of cigarette smoking and Parkinson's disease, *Neurol*, 1998, 50 (5), 1458-1461.
5. Clayton D.F., George J.M., Synucleins in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders, *J Neurosci Res*, 1999, 58 (1), 120-129.
6. Costa-Mallen P., Checkoway H., The EcoRV genetic polymorphism of human monoamine oxidase type A is not associated with Parkinson's disease and does not modify the effect of smoking on Parkinson's disease, *Neurosci Lett*, 2000, 278 (1-2), 33-36.
7. Elbaz A., Grigoletto F., Familial aggregation of Parkinson's disease. A population-based case--control study in Europe, *Neurol*, 10, 52 (9),1876-1882.
8. Freese A, Parkinson's disease and Parkinsonian Syndromes ; Restorative gene therapy approches to Parkinson's disease, *Med Clin N Am*, 1999, 83 (2), 537-548.
9. Fujii C., Harada S., Association between polymorphism of the cholecystokinin gene and idiopathic PD, *Clin Genet*, 1999, 56 (5), 394-399.
10. Furukawa K., D'Souza I., Pro-apoptotic effects of tau mutations in chromosome 17 in frontotemporal dementia and parkinsonism, *Neuroreport*, 2000, 11 (1), 57-60.
11. Grasbon-Frodl E.M., Kosel S., Analysis of mitochondrial targeting sequence and coding region polymorphisms of the manganese superoxid dismutase gene in German PD patients, *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 255 (3), 749-752.
12. Harhangi B.S., Oostra B.A., N-acetyltransferase-2 polymorphism in PD : the Rotterdam study, *J Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67 (4), 518-520.
13. Kondo I., Yamamoto M., Genetic polymorphism of paraoxonase 1 (PON 1) and susceptibility to Parkinson's disease, *Brain Res*, 1998, 806 (2), 271-273.
14. Kosel S., Hofhaus G., Maassen A., Role of mithochondria in Parkinson's disease, *Biol Chem*, 1999, 380 (7-8), 865-870.
15. Maraganore D.M., Farrer M.J., Case-control study of the ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 gene in PD, *Neurol*, 1999, 10, 53 (8), 1858-1860.
16. Menza M.A., Palermo B., Depression and anxiety in PD : possible effect of genetic variation in the serotonin transporter, *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1999, 12 (2), 49-52.
17. Mizuno Y., Hattori N., Mori H., Genetics of Parkinson's disease, *Biomed Pharmacother*, 1999, 53 (3), 109-116.
18. Munoz E., Obach V., Alpha_1 - antichymotrypsin gene polymorphism and susceptibility to Parkinson's disease, *Neurol*, 1999, 15, 52 (2), 297-302.
19. Naoi M., Maruyama W., Cell death of dopamine neurons in aging and Parkinson's disease, *Mech Ageing Dev*, 1999, 111 (2-3), 175-188.
20. Nicholl D.J., Bennett P., A study of five candidate genes in PD and related neurodegenerative disorders. European Study Group on Atipical Parkinsonism, *Neurol*, 1999, 53 (7), 1415-1421.
21. Oliveri R.L., Nicoletti G., Cittadella R., Apolipoprotein E polymorphisms and PD, *Neurosci Lett*, 1999, 277 (2), 83-86.
22. Oliveri R.L., Annesi G., Zappia M., Dopamine D_2 receptor gene polymorphism and the risk of levodopa-induced dyskinesias in PD, *Neurol*, 1999, 53 (7), 1425-1430.
23. Oliveri R.L., Annesi G., Zappia M., The dopamine D2 receptor gene is a susceptibility locus for Parkinson's disease, *Mov Disord*, 2000, 15 (1), 127-131.
24. Parsian A., Raccette B., Mutation, sequence analysis, and association studies of alpha-synuclein in Parkinson's disease, *Neurol*, 1998, 51 (6), 1757-1759.
25. Pastor P., Munoz E., Dopamine receptor D_2 intronic polymorphism in patients with Parkinson's disease, *Neurosci Lett*, 1999, 273 (3), 151-154.
26. Pastor P., Ezquerra M., Significant association between the tau gene A0/A0 genotype and Parkinson's disease, *Ann Neurol*, 2000, 47 (2), 242-245.
27. Plante-Bordeneuve V., Taussig D., Evaluation of four candidate genes encoding proteins of the dopamine pathway in familial and sporadic PD : Evidence for association of a DRD2 allele, *Neurol*, 1997, 48 (6), 1589-1593.
28. Rybicki B.A., Johnson C.C., A family history of Parkinson's disease and its effect on other PD risk factors, *Neuroepidemiol*, 1999, 18 (5), 270-278.
29. Sabbagh N., Brice A., CYP2D6 polymorphism and Parkinson's disease susceptibility, *Mov Disord*, 1999, 14 (2), 230-236.
30. Satoh J., Kuroda Y., Association of codon 167Ser/Asn heterozygosity in the parkin gene with sporadic PD, *Neuroreport*, 1999, 10 (13), 2735-2739.
31. Schraen-Maschke S., Brique S., Analysis of ERDA1, CTG18.1 and uncloned CAG/CTG repeat sequences in familial PD with anticipation, *Am J Med Genet*, 1999, 88 (6), 738-741.
32. Tassin J., Durr A., Chromosome 6-linked autosomal recessive early-onset Parkinsonism : linkage in European and Algerian families, extension of the clinical spectrum and evidence of a small homozygous deletion in one family. The French PD Genetics Study Group, and the European Consortium on Genetic Susceptibility in PD, *Am J Hum Genet*, 1998, 63 (1), 88-94.
33. Tsuneoka Y., Matsuo Y., Genetic analysis of the CYP2D6 gene in patients with Parkinson's disease, *Metabolism*, 1998, 47 (1), 94-96.
34. Wang M., Hattori N., Matsumine H., Polymorphism in the parkin gene in sporadic Parkinson's disease, *Ann Neurol*, 1999, 45 (5), 655-658.

NOUTATE

EZETIMIBE - UN INHIBITOR SELECTIV AL ABSORBŢIEI COLESTEROLULUI

Ezetimibe este un nou inhibitor selectiv al absorbţiei colesterolului care blochează eficient absorbţia intestinală a colesterolului dietetic sau biliar. Ezetimibe este transformat metabolic într-un produs activ farmacodinamic şi este localizat în peretele intestinal unde previne absorbţia colesterolului . Ezetimibe nu are acţiune pe absorbţia viataminelor liposolubile sau atrigliceridelor. Rezultatele studiilor preclinice pe variate modele animale au arătat proprietăţi antiaterosclerotice şi de scădere a lipidelor ale Ezetimibului fie ca agent singur sau în combinaţie cu o statină. Rezultatele sugerează că ezetimibe combinat cu o statină poate reduce similar nivelele colesterolului plasmatic la pacienţii cu hipercolesterolemie.(Catapano A.L., Ezetimibe : a selective inhibitor of cholesterol absorbtion, *Eur Heart J Suppl*, 2001, 3 (Suppl E), E6-E10)

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

IMPLICAŢII NORMALE ŞI PATOLOGICE ALE RECEPTORILOR IMIDAZOLINICI

M. Nechifor
Universitatea de Medicină si Farmacie „Gr.T.Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Catedra de Farmacologie

IMIDAZOLINIC RECEPTORS - NORMAL AND PATHOLOGICAL FACTORS (Abstract): Imidazolinic receptors I_1 and I_{2A} and I_{2B} different from α_2 receptors and by any other type of receptors were identified in the last years in many tissues from human body and in cells of a great number of animals. There are agonists and antagonists on I_1 receptors (e.g agonists like moxonidine, rilmenidine and antagonists like efaroxan, BAF 6143 etc.) and also on I_2 receptors (e.g. agonist - idazoxan, etc.). There are many actions performed by stimulation of imidazolinic receptors like: decreasing of blood pressure (I_1 stimulation from midbrain), decreasing of noradrenaline plasmatic level, antiarrhithmic actions in experimental arrhithmias etc. Imidazolinic receptors are involved in natriuresis, pancreatic insulin production, some superior nervous activities, regulation of food intake etc. We consider that imidazolinic receptors and their endogenous agonists (e.g. agmatine) represent an important system involved in modulation of cell function. **Key words**: IMIDAZOLINE RECEPTORS, AGMATINE, IDAZOXAN, MOXONIDINE.

INTRODUCERE

Posibilitatea existenţei unor receptori imidazolinici diferiţi structural şi cu alte roluri decât receptorii alfa-adrenergici a fost iniţial emisă ca ipoteză de Grant şi Scrutton în 1979. Ei susţineau că la nivel plachetar ar exista posibilitatea ca unii derivaţi imidazolinici să fi fost agonişti pe receptorii plachetari diferiţi de receptorii α_2.

Mai târziu s-a argumentat în aceeaşi direcţie arătându-se că epinefrina stimulează agregarea plachetară.

Clonidina (care este un agonist pe receptorii alfa$_2$) reduce parţial agregarea plachetară dată de epinefrină (agonist pe α_1, α_2 şi β adrenergici).

După ce în 1982 Motolsky şi Insel au demonstrat că la nivelul membranei plachetare nu există receptori α_1, a apărut clar că epinefrina şi clonidina (ambele acţionând ca agonişti pe receptorii α_2 plachetari) nu pot determina efecte în sens contrar. A apărut astfel un argument foarte puternic în favoarea existenţei unor receptori membranari non-adrenergici, diferiţi de receptorii alfa$_2$ pe care însă să acţioneze clonidina.

După 1990 au fost identificate două tipuri diferite de receptori imidazolinici notaţi I_1 şi I_2. Pentru tipul I_2 se cunosc două subtipuri I_{2A} şi I_{2B}. Atât receptorii I_1 cât şi cei I_2 sunt receptori membranari, dar pentru I_2 s-au găsit şi locusuri de legare în structura enzimei monoaminoxidază (MAO), cât şi la nivelul membranei mitocondriale.

Existenţa unor structuri de legare specifice I_2 în structura MAO (diferite de centrul activ al enzimei) este o particularitate a receptorilor imidazolinici necunoscută până azi pentru alţi receptori membranari. Receptorii I_1 sunt structural mai apropiaţi de receptorii α_2 adrenergici dar complet diferiţi de aceştia.

S-au făcut cercetări care au identificat receptorii imidazolinici la nivelul celor mai multe tipuri de celule din organismul uman şi animal. O atenţie deosebită a fost acordată SNC. În tabelul I (după Ernsberger şi colab. 1995 modificat) este prezentată distribuţia receptorilor I_1 în unele ţesuturi şi diferenţele însemnate între densitatea acestor receptori şi cea a receptorilor α_2.

Receptorii imidazolinici sunt receptori cuplaţi cu proteina G. Pentru receptorii I_1 s-a demonstrat că după activarea receptorilor prin intermediul proteinei G se produce activarea fosfolipazei C şi creşterea eliberării de acid arahidonic din fosfolipidele membranare şi activarea sintezei de prostaglandine. De asemenea este stimulată sinteza de diacilglicerol (DAG) şi activarea proteinkinazei C (PKC).

Există diferenţe însemnate între densitatea receptorilor I_1 şi I_2 în diferite celule. Se cunosc azi agonişti şi antagonişti relativ selectivi pentru receptorii I_1 si respectiv I_2. Astfel dintre agoniştii cu selectivitate pentru receptorii I_1 menţionăm moxonidina şi rilmenidina, iar dintre antagoniştii competitivi pe aceeaşi receptori menţionăm BDF 6143 şi efaroxanul.

Agonistul cel mai cunoscut al receptorilor I_2 este idazoxanul care se leagă cu o afinitate ridicată atât de receptorii I_2 membranari cât şi de situsul I_{2B} localizat la nivelul moleculei de MAO-B (20).

În 1994 Li şi colab. au arătat că agmatina (arginină decarboxilată) ar fi unul dintre agoniştii endogeni pentru receptorii imidazolinici. În prezent se opiniază asupra existenţei şi altor agonişti naturali endogeni pe aceşti receptori. S-a arătat că agmatina are cea mai mare afinitate pentru receptorii I_1 şi I_2 din glomusul carotidian (Bmax = 810 fm/mg). Agmatina este larg răspândită în ţesuturile umane şi animale, dar rolurile ei în organism nu sunt încă pe deplin clare. Unele concentraţii tisulare ale agmatinei sunt arătate în tabelul II (după Raach şi colab. 1994).

TABELUL I

Repartiţia şi compararea densităţilor receptorilor I_1 şi α_2 în diferite ţesuturi şi organe (După Ernsberger şi colab. 1995, modificat).

Ţesut	Bmax I_1 (fmol/mg)	Bmax α_2 (fmol/mg)
Măduva spinării (rostro -ventrală)	90 ± 8	140 ± 7
Măduva spinării (dorsal)	60 ± 5	52 ± 4
Cortex cerebral	70 ± 12	800 ± 180
Astrocite	0	16 ± 2
Neuroblastom NG 108-15	290 ± 30	261 ± 48
Glomus carotidian pisică	16 ± 5	10 ±2
Cortex renal	41 ± 10	65 ± 9
Medulara renală	62 ± 8	27 ± 2
Celule mesangiale	27 ± 3	20 ± 2
Prostata umană	113 ± 12	45 ± 4
Prostata de câine	18 ±2	43 ± 1
Celule Langerhans	39 ± 4	21 ± 4
Tubii proximali renali	39 ± 7	190 ± 17
Tubii distali renali	69 ± 10	44 ± 7
Feocromocitom (membrana celulară)	560 ±120	0

TABELUL II

Distribuţia agmatinei la şobolan
(Raach şi colab. 1994)

Ţesutul	Concentraţie (pg/ml sau g)
Ser	450 ± 50
Testicul	2 ± 0,2
Creier	2,4 ± 0,6
Musculatura striată	3,5 ± 0,7
Ficat	5,6 ± 0,7
Rinichi	6,7 ± 1,4
Inima	6,8 ± 0,8
Vase deferente	9,5 ± 2,5
Plămân	11,9 ± 2,8
Splina	17,3 ± 3,2
Intestin gros	27,8 ± 6,7
Intestin subţire	55,3 ± 9,4
Aorta	51,6 ± 12,7
Stomac	52,4 ± 10,3

Se cunosc mai multe efecte interesante şi importante la nivelul SNC dintre care menţionăm efectul de amplificare al analgeziei morfinice, acţiuni de neuroprotecţie în ischemia cerebrală etc.

În creier agmatina inhibă parţial activitatea NO-sintetazei. Uneori s-a atribuit agmatinei un rol de neuromodulator în sinapsele adrenergice centrale, dar acesta a fost contestat.

Date din literatură dar şi personale arată că agmatina scade tensiunea arterială (TA) şi că acest efect vasodepresor este amplificat de unii cationi cum este Mg^{2+} sau Zn^{2+}.

Administrată intracerebroventricular (ventriculul III cerebral) sau intrarenal, agmatina creşte diureza şi natriureza.

Între efectele stimulării receptorilor imidazolinici I_1 menţionăm :

- reducerea nivelului plasmatic al noradrenalinei şi scăderea eliberării presinaptice
- agmatina reduce mortalitatea în convulsiile induse cu pentetrazol (mecanism probabil mediat prin stimularea receptorilor I_1) (Nechifor M. şi colab., 1998)
- reducerea unor aritmii cardiace experimentale (cum este aritmia indusă cu ouabaină).
- scăderea TA prin stimularea receptorilor I_1 din trunchiul cerebral de către moxonidină, rilmenidină etc.

La nivelul celulelor β-pancreatice s-a constatat că există canale de K^+ ATP-dependente care sunt deosebit de sensibile la variaţiile glicemiei şi joacă un rol în stimularea sintezei de insulină în condiţii de hiperglicemie. S-a constatat că efaroxanul (antagonist al receptorilor I_1) previne inhibiţia secreţiei de insulină de către diazoxid.

Încă din 1990 Chan şi Morgan (1) au arătat că efaroxanul stimulează sinteza de insulină (ceea ce înseamnă că antagoniştii I_1 stimulează sinteza şi eliberarea acestui hormon). Antagoniştii I_1 ar acţiona ca şi derivaţii de sulfonil uree blocând canalele de K^+ ATP-dependente.

Efectul idazoxanului (agonist al receptorilor I_2) este tot în sensul creşterii sintezei de insulină, dar efectul este mai slab decât al efaroxanului.

Din datele existente apare o implicare a ambelor sisteme de receptori imidazolinici la nivelul secreţiei de insulină pancreatică (şi îndeosebi a celei stimulate de glucoză).

Agoniştii I_2 (ca idazoxanul) stimulează această secreţie iar antagoniştii I_1 (ca efaroxanul) fac acelaşi lucru, ceea ce înseamnă un rol antagonic al celor două populaţii de receptori imidazolinici (Dunne si colab. 1995).

Datele noastre (Nechifor şi colab. 1995) arată că există o implicare a receptorilor imidazolinici în reglarea glicemiei în condiţiile *diabetului aloxanic indus experimental* la şobolan.

Olmos şi colab. (15) susţin că ar putea fi vorba şi de un efect al unor derivaţi imidazolinici la nivelul canalelor de K^+ ATP-dependente, efect nemediat de receptorii imidazolinici.

Rilmenidina (şi alţi agonişti I_1 care au însă şi un oarecare efect asupra receptorilor a_2, dar mult mai redus decât cel asupra receptorilor I_1) creşte influxul de Ca^{2+} în neuroni atât în cortextul cerebral cât şi în trunchiul cerebral. Acest influx este blocat de $CoCl_2$ (clorură de cobalt) (un blocant neselectiv al influxului de calciu) şi nu este afectat de rauwolcină (Regunathan şi colab. 1995).

Acest efect la nivelul cortexului cerebral este mediat de stimularea receptorilor I_1, afinitatea rilmenidinei pentru receptorii I_2 fiind foarte scăzută. Rilmenidina nu blochează canalele K^+ din neuronii corticali.

Există mai multe implicaţii ale receptorilor imidazolinici în funcţiile SNC, inclusiv influenţe asupra funcţiilor psihice superioare.

Este mai întâi de remarcat că la nivelul SNC există atât receptorii imidazolinici I_1 şi I_2 (6, 2) cât şi agmatina care se sintetizează în diferite regiuni ale SNC şi a fost identificată la nivel sinaptozomal (8). Agmatina are o afinitate de circa 200 de ori mai mare pentru receptorii I_1 cerebrali decât faţă de receptorii a_2, dar afinitatea ei pentru receptorii I_2 din creier este mai scăzută. Receptorii imidazolinici din creier au greutatea moleculară (GM) de 30, 45 şi 66 kDa. Îndeosebi în depresie au fost constatate modificări în densitatea receptorilor imidazolinici cerebrali.

Meana şi colab. 1993 au arătat că receptorii I_2 în cortexul frontal la bolnavii cu depresie severă care s-au sinucis este cu 133% mai mare decât la persoanele de aceeaşi vârsta decedate din alte cauze. Prin comparaţie, numărul receptorilor a_2 adrenergici din aceleaşi arii corticale creşte cu numai 30%.

Garcia-Sevilla (7) constată şi el modificări ale receptorilor imidazolinici în creierul pacienţilor cu depresie severă şi în cazurile de suicid. El constată că receptorii cu GM de 45kDa cresc în creier în caz de suicid cu 55% iar în caz de depresie severă cu 40%.

Şi densitatea receptorilor I_1 plachetari creşte în caz de depresie severă.

Receptorii imidazolinici cu GM 30kDa, consideraţi a fi receptorii I_{2B}, scad cu 19-40% în creierul bolnavilor care s-au sinucis.

Zhu şi colab. (21) au observat că tratamentul cronic cu antidepresive triciclice, cum este imipramina, creşte numărul receptorilor I_2 din creier. Pe de altă parte s-a dovedit că un inhibitor ireversibil al MAO-A, clorgylina, inhibă situsurile de legare I_2 din cortexul cerebral la concentraţii subnanomolare (Olmos şi colab. 1997).

În creierul bolnavilor cu boală Alzheimer densitatea receptorilor I_{2B} în lobul frontal creşte cu 63%, iar în cazul bolii Hungtington numărul lor scade cu 56%.

În cazul persoanelor dependente de heroină care au decedat, densitatea receptorilor I_{2B} (30kDa) scade cu 39%. Nu se cunoaşte încă relevanţa funcţională a acestor variaţii mari de densitate a receptorilor imidazolinici în unele arii cerebrale.

Aceste date fundamentale au şi importante consecinţe terapeutice, îndeosebi receptorii I_1 fiind consideraţi o ţintă terapeutică de primă mărime şi s-a dezvoltat o întreagă clasă nouă de antihipertensive (rilmenidina, moxonidina etc.) care sunt agonişti ai receptorilor I_1. Unii dintre agoniştii I_1 au şi un potenţial antiaritmic notabil. Acest lucru ar putea fi corelat cu distribuţia receptorilor I_1 din cord (9). Există perspective de utilizare a agoniştilor receptorilor imidazolinici şi în alte afecţiuni (4).

BIBLIOGRAFIE

1. Chan S.L.F., Morgan N.G., Stimulation of insulin secretion by efaroxan may involve interaction with potassium channels, *Eur J Pharmacol*, 1990, 176, 97-101.
2. Devas H., Bricca G., De Keyseer J., De Backer J., Bousquet P., Vanguelin G., Imidazoline receptors non-adrenergic idazoxan binding sites and a_2-adrenoreceptors in the human cerebral nervous system, *Neurosci*, 1994, 59, 589-598.
3. Dunne M.J., Harding E.A., Jaggar J.H., Squires P.E., Liang R., Kane C., James R.F.L., London N.J.M., Potassium channels imidazolines, insulin-secreting cells, *Eur J Pharmacol*, 1990, 176, 243-261.
4. Ernsberger P., Friedman J.E., Koletsky R.J., The imidazoline receptor, from binding site to therapeutic target in cardiovascular disease, *J Hypertension*, 1997, 15, suppl 1, S9-S22.
5. Ernsberger P., Graves M.E., Graff L.M., Zakieh N., Nguyen P., Collins L.A., Westebrooks K.L., Johnson G.G., I_1-imidazoline Receptors, In: *The Imidazoline Receptor Pharmacology, Functions, Ligands and Relevance to biology - and Medicine*, Donald J. Reis, Pascal Bousquet, Angelo Parini eds., *Ann N Y Acad Sci*, 1995, 763, 22-42.
6. Escriba P.V., Sastre M., Wang H., Regunathan S., Reis D., Garcia Sevilla J.A., Imunodetection of putative imidazoline receptor proteins in the human and rat brain and tissues, *Neurosci Lett*, 1994, 178, 81-87.
7. Garcia-Sevilla J.A., Imidazoline receptors and human brain disorders, *Third International Symposium on Imidazoline Receptors*, 1998, Bonn, Abstract Book S24.
8. Li G., Regunathan S., Barrow C.J., Eshraghi J., Cooper R., Reis D.J., Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain, *Science*, 1994, 263, 966-969.
9. Likunger J., Moldering G.J., Gothert M., Presinaptic imidazoline receptors and a_2 adrenoreceptors in the human heart: dissemination by clonidine and moxonidine, Naunyn-Schmideberg's, *Arch Pharmacol*, 1996, 384, 689-692.
10. Meane J.J., Barturen F., Martin I., Garcia-Sevilla J.A., Evidence of increased nonadrenoceptor (^{3}H) idazoxan binding sites in the frontal cortex of depressed suicide victims, *Biol Physiol*, 1993, 34, 498-501.
11. Nechifor M., Chelărescu D., Teslariu E., Costuleanu M., The influence of agmatine on experimental convulsions in mice, *EBPS*, 1998, Brno, S67.
12. Nechifor M., Chelărescu D., Negru A., Research in imidazoline receptor involvement in experimental induced seizures, *The 2nd National Symposium of Pharmacology, Therapeutics and Clinical Toxicology*, 2000, 21.
13. Nechifor M., Filip C., Teslariu E., Neughebauer B., Costuleanu M., Negru A., Influence of clonidine on alloxan induced diabetes in rats, *Eur J Pharmacol*, 1990, 176, 377-379.
14. Nechifor M., Matei V., Murariu A., Filip C., Teslariu E., Negru A., The influence of Mg^{2+} and Zn^{2+} on agmatine vascular action, *Third International Symposium on Imidazoline Receptors*, 1998, Bonn.
15. Olmos G., Gabilondo A.M., Miralles A., Escriba P.V., Garcia-Sevilla J.A., Chronic treatment with the monoamine oxidase inhibitors clogyline and pargyline down-regulate non-adrenoreceptor 3H-idazoxan binding site in the rat brain, *Br J Pharmacol*, 1993, 108, 597-603.
16. Olmos G., Kulkarini R.N., Hague M., Mac Dermot J., Imidazolines stimulate release of insulin from RIN-5AH cells independently from I_1 and I_2 Imidazoline Receptors, *Eur J Pharmacol*, 1990, 176, 374-376.

17. Piletz J.E., Halaris A., Psychopharmacology of Imidazoline and α_2-adrenergic receptors: Implication for Depression, *Crit Rev Neurobiol*, 1995, 9, 29-66.
18. Piletz J.E., Halaris A., Involvement of I_1-imidazoline receptors in mood disorders, In: *The imidazoline receptor: Pharmacology, Functions, Ligands and Relevance to Biology and Medicine*, Donald J.Reis, Pascal Bousquet, Angelo Parini eds., *Ann N Y Acad Sci*, 1995, 763, 510-519.
19. Regunathan S., Bramwell S., Reiss D.J., Effects of Rilmenidine on signal transduction mechanisms associated with a_2-adrenergic and imidazoline receptors in brain, *The imidazoline receptor: Pharmacology, Functions, Ligands and Relevance to Biology and Medicine*, Donald J. Reis, Pascal Bousquet, Angelo Parini eds., *Ann N Y Acad Sci*, 1995, 763, 290-294.
20. Remany A., Parini A., Relationship between I_2 imidazoline binding sites and monoamineoxidase isoforms, *Third International Symposium on Imidazoline Receptors*, Bonn, 1998, Abstract Book, S4.
21. Zhu H., Paul I.A., McNamara M., Redmod A., Nowok G., Piletz J.E., Chronic imipramine treatment upregulates I_2R- imidazoline receptive sites in rat brain, *Neurochem Int*, 1997, 30, 101-107.

NOUTATE

O NOUĂ HEPATITĂ VIRALĂ - HV-TT

În 1997,în Japonia Nishizawa T. et all. au publicat date despre un nou agent viral hepatitic denumit VTT descoperit prin *testul de radioimunodifuzie din serul unui bolnav cu hepatită* posttransfuzională (HPT). Este un virus fără anvelopă, cu ADN circular monocatenar, cu o densitate relativ crescută (1,31-1,32g/cm^3), caracteristici care îl includ în familia *Circoviridae* . Din 5 cazuri de HPTinvestigate, VTT a fost izolat la 3, cu evoluţie clinică medie (transaminaze 200U/L) şi tendinţa la vindecare. Okamoto H. et al prin clonarea şi caracterizarea ADN-VTT au stabilit că acest nou virus are genotipul 1 şi 2 iar fiecare dintre acestea se divide în subtipurile 1a,1b şi 2a,2b. Cercetări ulterioare au arătat că VTT are o prevalenţă foarte ridicată în Japonia dar se află în circulaţie ca nivel mondial. ADN-VTT a fost identificat la cel puţin 12% dintre donatorii de sânge din Japonia ceea ce ridică nivelul prevalenţei purtătorilor sănătoşi iar în SUA valorile au fost de 3-7,5%, de trei ori mai mari decât pentru virusul hepatitei G. Este evident că VTT este larg răspândit în populaţia expusă transmiterii parenterale. Astfel a fost prezent la 68% dintre hemofilici, 46% hemodializaţi şi 40% la drogaţii pe care intravenoasă. Transmiterea nonparenterală ar explica prevalenţa ridicată a purtătorilor de markeri pentru VTT. Okamoto et all., în 1998, a publicat rezultatele cercetărilor care atestă că VTT se transmite prin materii fecale şi bilă. Sunt în curs de evaluare aspectele care se referă la implicarea VTT în inducerea hepatitei cronice şi cirozei cât şi a cazurilor cu forme fulminante. Naoumov et all., în Japonia, a semnalat că peste 45% dintre pacienţi prezentau o HV cronică non A-G iar Okamoto et al. a evidenţiat prin tehnici PCR prezenţa în ţesuturi a VTT cu o frecvenţă de 10-100 ori mai crescută decât prevalenţa în ser a markerilor pentru infecţia cu VTT. Există argumente că VTT nu este agentul primar al HPT deoarece apare o discordanţă între prevalenţa ridicată a posesorilor de markeri pentru VTT în populaţia generală şi la donatorii de sânge comparativ cu incidenţa, chiar în scădere a cazurilor de HPT. Până în prezent nu sunt accesibile tehnici pentru evidenţierea posesorilor de anticorpi anti-VTT pentru evaluarea prevalenţei receptivilor faţă de infecţia cu VTT în populaţie. La bolnavii cu HPT-VTT s-a remarcat o slabă corelaţie între evoluţia bolii şi nivelul transaminazelor. Cercetările aflate în desfăşurare vor putea confirma locul VTT în familia din ce în ce mai extinsă a HV. (Alter H.J., HV-TT, In: *Principles and practice of Infection Diseases*, Mandel, Bennett, Dolin eds., 2000, 1766-1770)

Doina Azoicăi

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

TOLERANŢA ŞI DEPENDENŢA LA OPIOIDE - IMPLICAŢII FARMACOLOGICE

Irina Maria Jaba, Ioana Luncanu, O.C. Mungiu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Catedra de Farmacologie, Toxicologie şi Algeziologie

OPIOID TOLERANCE AND DEPENDENCE - PHARMACOLOGICAL ASPECTS (Abstract): Prolonged opioids administration leads inevitably to tolerance and dependence, a phenomenon we meet more often in healthy people than in ill patients. Tolerance means a hipersensibility of neuronal membranes as well as changes in the number and affinity of opioid receptors, which implies intake of larger doses to obtain the initial effect. Physical dependence, quite different of the psychological one, is the appearance of abstinence syndrome on sudden interruption of opioid administration or on administration of an antagonist. There is usually cross-tolerance in opioids, but it can also be incomplete, when the initial opioid can be replaced with another one that produces a milder abstinence syndrome. Classically, metadhone is used in long time therapy, after detoxification with an antagonist is performed (naloxon, naltrexon). Modern pharmacological alternatives are levo - alpha - acetyl - methadol (LAAM) and agonists- antagonists (butorphanol, buprenorphine, pentazocine, nalbuphine). An antagonist can also be used if associated with an α - stimulant (clonidine), in order to remove noradrenergic manifestations of abstinence syndrome. Now other therapeutical principles are being studied: enkephalinaze inhibitors to reduce the abstinence syndrome, NMDA receptor antagonists, NO sintetasis inhibitors, that facilitates opioid analgesia and hinders tolerance development; colecistokinin-receptors agonists or antagonists to reduce tolerance on morphine. A recent study showed that the concomitant administration of an opioid agonist (sufentanil) and a calcium channels blocker (nimodipine) not only prevents from tolerance development but also triggers hipersensibility to analgesic effects of the opioid. **Key words**: TOLERANCE, DEPENDENCIES, OPIOIDS TREATMENT

Opioidele sunt acele substanţe endogene şi exogene care acţionează ca agonişti sau antagonişti pe receptorii opioizi. Sub denumirea generală de opioide endogene sunt cuprinse trei grupe de peptide: enkefaline, endorfine şi dinorfine, implicate în mecanismele fiziologice de protecţie împotriva durerii (11, 12, 13).

Opioidele exogene sunt substanţele naturale extrase direct din opium (morfina, codeina, thebaina, papaverina) şi produşii de semisinteză (heroina, naloxon) şi sinteză (metadona, buprenorfina, butorfanolul, naltrexon). Acţiunile lor se realizează prin intermediul a trei tipuri de receptori: m_{1-3} (miu), k_{1-3} (kappa), d_{1-2} (delta). Unii cercetători susţin existenţa şi a unui receptor s asociat cu canalul ionic legat de receptorul NMDA (11).

Administrarea prelungită de opioide conduce inevitabil la apariţia toleranţei şi addicţiei (dependenţă fizică şi psihică).

TOLERANŢA

Toleranţa constă în necesitatea administrării unor doze progresiv mai mari pentru a obţine efectul iniţial. Clinic se recunoaşte prin micşorarea duratei analgeziei, bolnavii solicitând medicamentul la intervale mai scurte. De regulă, toleranţa la opioide este

încrucişată, dar poate fi incompletă, probabil datorită interacţiunii diferite cu receptorii opioizi (11). Aceasta permite schimbarea medicamentului atunci când doza necesară pentru analgezie depăşeşte limitele de siguranţă admise. În general, toleranţa apare cu atât mai repede şi este cu atât mai semnificativă cu cât se administrează doze mai mari la intervale mai scurte, dar fenomenul este iniţiat încă de la prima doză (12, 13).

Toleranţa la opioide este un proces farmacodinamic ce implică o hipersensibilitate a membranelor neuronale la mediatorii excitatori, ceea ce duce la necesitatea administrării unor doze mai mari de medicament care să inhibe eliberarea acestor mediatori. Se presupune de asemenea că apar modificări în structura, numărul şi afinitatea receptorilor opioizi, asociate cu modificări adaptative ale canalelor de Ca voltaj-dependente şi în calea AMPc, cu un deficit de opioide endogene. Desensibilizarea receptorilor este caracterizată de pierderea abilităţii opioidului agonist de a inhiba activitatea adenilatciclazei şi de fenomenul de reglare descendentă (down-regulation) (11, 13).

DEPENDENŢA

Dependenţa la opioizi se manifestă în primul rând la persoanele sănătoase şi mult mai puţin semnificativ la cele bolnave. Dependenţa psihică apare datorită efectului euforizant, antianxios al opioidelor şi este relativ frecventă când opioidele nu sunt folosite în scop terapeutic. Dependenţa fizică se dezvoltă în paralel cu toleranţa şi apare relativ independent de dependenţa psihică. La întreruperea administrării de opioizi, persoanele cu dependenţă manifestă un sindrom de abstinenţă (sevraj) cu simptome caracteristice. Administrarea cronică de morfină inhibă secreţia de adrenalină în locus coeruleus, şi astfel sindromul de abstinenţă la opioide este determinat de creşterea bruscă a secreţiei adrenergice la acest nivel prin dispariţia inhibiţiei opioide.

Clinic, sindromul de abstinenţă („furtuna vegetativă”) debutează prin anxietate, hipersecreţie nazală şi lacrimală, midriază, apoi bolnavul devine agitat, apar dureri musculare, tahicardie, hipertensiune arterială, crampe abdominale, vomă, diaree, frisoane cu piloerecţie, sudoraţie excesivă. După această fază acută ce durează în medie 7-10 zile urmează sindromul de abstinenţă prelungit care persistă până la 6 luni, perioadă în care pacientul resimte la fel de intens nevoia de opioide şi poate relua consumul acestora, chiar dacă este sub tratament. Simptomele sunt atribuite hiperactivităţii noradrenergice din locus coeruleus asupra căruia nu mai acţionează inhibitor opioidele exogene şi endogene. Tulburările de comportament se explică prin creşterea adenilatciclazei şi a proteinkinazei A în anumite zone ale SNC (locus coeruleus, nucleul accumbens) (11).

Gradul de dependenţă este în funcţie de tipul de opioid, frecvenţa administrării şi cantitatea administrată. Intensitatea sindromului de abstinenţă este mai mare în cazul opioidelor cu durată scurtă de acţiune (heroina, morfina), spre deosebire de opioidele cu durată lungă de acţiune (metadona, buprenorfina) care dau un sindrom de abstinenţă mai blând, dar cu durată mai mare (11, 12, 13).

TRATAMENTUL ADDICŢIEI

Tratamentul dependenţei de opiacee se face în prezent în două etape, detoxifierea şi terapia de întreţinere. Studii recente evidenţiază rolul terapiei de întreţinere asociată detoxifierii pentru creşterea eficacităţii tratamentului, în special la dependenţii de heroină.

I. Detoxifierea se realizează utilizând:

A. Substanţe opioide

1. agonişti cu sindrom de sevraj mai scăzut (sindromul de sevraj este mai uşor şi cu durată de acţiune mai lungă): metadona.

2. antagonişti sau agonişti parţiali/agonişti - antagonişti, administraţi în doze mici, în scopul refacerii sensibilităţii faţă de opioizii endogeni : naloxon, nalmefen.

B. Substanţe nonopioide

1. α_2 stimulante : clonidina
2. β_2 blocante centrale (inhibă secreţia centrală de noradrenalină), cu scopul ameliorării sindromului de sevraj.

A.2. Antagonişti

Există posibilitatea detoxifierii rapide prin administrare de antagonişti, în acest caz scăzând durata sindromului de abstinenţă la opiacee (nu se ştie mecanismul ce determină această scădere). Simptomele precipitate de antagonişti sunt similare şi se instalează mai rapid decât în cazul întreruperii bruşte a administrării.

Naloxon este un antagonist opioid care determină scăderea analgeziei produse de opioid, iar la narcomani apariţia rapidă a sindromului de abstinenţă. Doze de 0,1 - 0,2 mg administrate intramuscular determină un sindrom de abstinenţă cu durata de 30 - 60 de minute. S-a observat că la consumatorii cronici de morfină e necesară o cantitate mai mică de antagonist (0,2 mg) pentru apariţia sindromului de abstinenţă decât la persoanele cărora li s-a administrat o singură doză de morfină (10 mg naloxon necesar). La pacienţii dependenţi de metadona, asocierea buprenorphine - naloxon a dus la atenuarea efectului antagonist al naloxon (3).

Nalmefen este tot un antagonist opioid utilizat cu prudenţă datorită cardiotoxicităţii crescute.

B.1. α_2 stimulante

Clonidina, agonist α_2 adrenergic, acţionează prin autoreceptorii din locus coeruleus pentru a suprima hiperactivitatea adrenergică ce determină apariţia sindromului de abstinenţă. Este eficace la suprimarea efectelor vegetative (transpiraţii, diaree, dureri intestinale, greaţă) şi mai puţin importantă la suprimarea insomniei, a durerilor musculare. Administrând concomitent un antagonist opioid şi clonidină se trece în patru zile de la dependenţa de opioid la tratament de întreţinere cu antagonist (3, 2, 17).

II. În tratamentul de lungă durată al dependenţei la opioide se utilizează :

1. agonişti : metadona, levometadil acetat, propoxifen ;
2. agonişti - antagonişti : butorfanol, buprenorfina, nalbufin, pentazocina ;
3. antagonişti pe receptorii opioizi : naltrexon.

II. 1. AGONIŞTI

II. 1. A. Metadona

Cel mai vechi agonist şi medicament utilizat în prezent în terapia dependenţei de morfină şi derivaţi este metadona. În doze iniţiale de 15 - 40 mg/zi, apoi 20 - 120 mg/zi). Se administrează intramuscular sau per os, sub monitorizare atentă deoarece poate determina addicţie (6).

În SUA aproximativ 90.000 de pacienţi sunt implicaţi în tratamentul de menţinere cu metadonă. Experimental s-a observat că metadona scade autoadministrarea de opioide în funcţie de doză, doza optimă fiind între 60 şi 100 mg/zi administrată oral, zilnic, datorită acţiunii de numai 24 de ore. Există abţineri şi chiar contraindicaţii legate de tratamentul cu metadonă deoarece acest agonist menţine dependenţa fizică la opioide. Sindromul de abstinenţă apărut după întreruperea administrării de metadonă are intensitate mai mică dar durată mai lungă decât cel apărut după oprirea consumului de morfină sau heroină. Acest lucru se explică prin efectul de cumulare : menţinerea concentraţiilor iniţiale mai mult timp datorită eliberării lente şi susţinute de metadonă din situsurile de legare extravasculare, sindromul de abstinenţă apărând la 36 - 72 de ore după oprirea terapiei, având durata de aproximativ 2 săptămâni şi o simptomatologie mai blândă comparativ cu sindromul de abstinenţă la morfină şi derivaţi (2).

Tratamentul trebuie iniţiat cu doze minime eficace pentru a evita instalarea prea rapidă a toleranţei - doza analgetică necesară de metadona este de 10 mg zilnic, iar sindromul de abstinenţă apare la doze de 2 mg/70 kg zilnic. Totuşi, eficacitatea metadonei în tratamentul dependenţei la opioide nu poate fi contestată şi nici un alt medicament utilizat nu s-a demonstrat a fi mai eficient. Alternativele farmacoterapice se dezvoltă nu datorită ineficienţei metadonei ci datorită faptului că nu există în toate ţările, nu este la fel de eficace la toţi pacienţii şi nu este indicată tuturor dependenţilor de opioizi (1).

II. 1. B Levometadil acetat (levo - alfa - acetil - metadol, LAAM)

LAAM este un agonist sintetic pe receptorii m opioizi , asemănător structural metadonei. Are durata de acţiune lungă şi din acest motiv poate fi administrat numai de trei ori pe săptămână, iar eficacitatea este similară cu cea a metadonei. Acţiunea terapeutică este explicată prin mecanismul de toleranţă şi substituţie la opioide.

LAAM determină efecte opioide m agoniste, inclusiv analgezie, depresie respiratorie, mioză, euforie, iar la persoanele dependente de opioide determină suprimarea sindromului de abstinenţă la opioide. Poate produce sau susţine dependenţa fizică la opioide, întreruperea administrării fiind urmată de apariţia sindromul de abstinenţă. După administrarea unor doze echivalente de întreţinere, sindromul de abstinenţă după LAAM şi metadona au intensitate şi durată asemănătoare, deşi cel apărut după LAAM se instalează mai lent (3).

Caracteristicile LAAM care l-au indicat pentru tratamentul dependenţei la opioizi sunt disponibilitatea administrării orale, iniţierea lentă şi durata lungă a acţiunii, precum şi posibilitate relativ redusă de a determina dependenţă. LAAM este metabolizat la doi compuşi, nor-LAAM şi di-nor-LAAM, ambii cu acţiune mai puternică decât LAAM în sine, dar cu timp de înjumătăţire mai lung.

După administrarea orală efectele LAAM apar după aproximativ 90 de minute, cu efect maxim la 4 ore, în timp ce administrarea parenterală determină apariţia efectelor după 4 - 6 ore şi efect maxim după 12 - 16 ore. Aceasta se explică prin efectul primului pasaj şi acumularea progresivă de metaboliţi după administrarea parenterală. În administrarea cronică se produce acumularea metaboliţilor şi sunt necesare 2 - 3 săptămâni după oprirea administrării pentru stabilizarea nivelelor plasmatice. Această apariţie lentă a efectelor şi acumularea metaboliţilor scade abuzul de LAAM în special în administrarea parenterală. Efectul nedorit al acestei acţiuni tardive este substituţia farmacologică târzie, ceea ce creşte riscul reînceperii utilizării de heroină în această perioadă.

LAAM suprimă sindromul de abstinenţă la opioide pentru 72 de ore, durata de acţiune permiţând administrarea de numai trei ori pe săptămână. Trebuie evitată administrarea zilnică datorită toxicităţii prin acumularea metaboliţilor.

II. 1. C Propoxifenul

Propoxifenul este un agonist opioid utilizat în atenuarea sindromului de abstinenţă la opioizi, dar se utilizează cu precauţie datorită posibilităţii de a da dependenţă.

II. 2. Agonişti - antagonişti

Principalii agonişti - antagonişti utilizaţi în terapia dependenţei la opioide sunt butorphanol, buprenorfina, nalbufina şi pentazocina. Activitatea antagonistă a agonist - antagoniştilor determină un sindrom de abstinenţă ce diferă de cel produs de naloxon.

II. 2. A. Butorfanolul

Butorfanolul nu a putut înlocui morfina şi suprima sindromul de abstinenţă la persoanele menţinute pe doză mică de morfină (60 mg/zi). S-a efectuat un studiu cu butorfanol administrat transnazal şi intramuscular. În administrarea transnazală instalarea acţiunii este încetinită, activitatea este scăzută (nu apare senzaţia de disforie). La administrarea intramusculară (4 mg) apare senzaţia de disforie (3).

II. 2. B. Buprenorfina

În studiul *Opioids*, George E. Bigelow şi Kenzie L. Preston subliniază efectele antagoniste slabe ale buprenorfinei. Pacienţii trataţi cu doze mici de metadona cărora li se administrează buprenorfina sublingual 4 mg şi intramuscular 8 mg nu raportează apariţia unor efecte naloxon-like, deşi există studii care atestă faptul că la doze mai mari de metadona, buprenorfina determină apariţia sindromului de abstinenţă (3, 5).

Buprenorfina se utilizează în intoxicaţia cronică cu morfină şi heroină. Acţiunea de antagonist pe receptorii opioizi face ca la doze mai mari de 1,2 mg intensitatea depresiei să fie constantă. Administrarea concomitentă cu alte analgezice AINS permite scăderea dozei de opioid. Instalarea rapidă a toleranţei şi dependenţei determină scăderea treptată a dozelor pentru a evita instalarea sindromului de abstinenţă.

II. 2. C. Nalbufin

Nalbufin are activitate antagonistă mult mai puternică comparativ cu activitatea agonistă. În studii efectuate cu pacienţi dependenţi de opioizi antrenaţi în discriminarea a 3 droguri (saline, hydromorphone, naloxon) au identificat nalbuphine ca fiind naloxon - like. Drew Arvarz şi Harrison G. Pope în studiul *Anabolic - Androgenic Steroids as a Gateway to Opioid Dependence* evidenţiază faptul că predispoziţia spre abuzul de opioide agonist - antagoniste de tipul nalbuphine, heroină este favorizat de utilizarea abuzivă de steroizi androgeni anabolici (în special la atleţi) (3, 15).

II. 2. D. Pentazocina

Pentazocina se administrează concomitent cu naloxon pentru a preveni instalarea dependenţei (3).

II. 3. ANTAGONIŞTI

II. 3. A. Naltrexon

Principalul antagonist utilizat în tratamentul de durată al dependenţei la opioide este naltrexon, utilizat în tratamentul de durată al addicţiei la opiacee, dar numai după dispariţia sindromului de abstinenţă. Nu se administrează la pacienţii la care testul cu naloxon este pozitiv (se începe tratamentul cu naltrexon numai după efectuarea testului cu naloxon care demonstrează dispariţia sindromului de abstinenţă). Naltrexon se utilizează în dependenţa de metadona, trecerea făcându-se treptat prin scăderea dozei de metadona până la scoaterea completă din tratament a acesteia şi înlocuirea cu naltrexon (18).

III. NOI MEDICAMENTE

În prezent se urmăreşte dezvoltarea de noi medicamente utilizabile în terapia dependenţei la opioide pentru individualizarea tratamentului (5).

Experimental, Maldonaldo şi Ruiz au demonstrat că inhibitorii de enkefalinaze au eficacitate similară metadonei în privinţa reducerii sindromului de abstinenţă realizat experimental cu naloxon la şoareci dependenţi de morfină. Enkefalinele determină în mică măsură hipersensibilizarea la adrenalină în locus coeruleus, ceea ce explică fenomenele de intensitate mică apărute după tratamentul cu inhibitori de enkefalinaze. Astfel de inhibitori sunt RB 101, RB 120, CH 23, PC 18, ST 43, RB 38 A. Capacitate inhibitorie maximă pe endopeptidaza neutră au PC 18, RB 102 şi RB 120, iar pe aminopeptidaza N ST 43, RB 101 şi RB 120, dar chiar la concentraţii mari care inhibă complet activitatea enkefalinazică nu apare efectul analgezic maxim indus de morfină (11).

Simmonet & colab. susţin într-un studiu din 1998 existenţa în măduva spinării a unui neuropeptid antiopioid cu acţiune facilitatoare asupra circuitului de transmitere a durerii. Există ipoteza potrivit căreia toleranţa la analgezice apare prin acţiunea neuropeptidului FF, eliberat la nivel spinal sub acţiunea glutamatului, prin intermediul receptorilor NMDA şi a canalelor de calciu de tip P. Blocarea acestor sisteme facilitatoare prin antagonişti NMDA (ex. Ketamina) potenţează analgezia cu opiacee şi împiedică apariţia toleranţei (se sugerează asocierea opioid - blocant sintetic sau natural al sistemului facilitator de transmitere a durerii). Se pare că nu este vorba de o simplă potenţare a acţiunii opioide ci de faptul că blocarea situsului reglator al glicinei de pe receptorul NMDA are efecte similare dispariţiei toleranţei (11).

NO sintaza a fost de asemenea implicată în toleranţa la morfină: administrarea de inhibitori ai NO sintazei la animale tolerante la morfină determină dispariţia fenomenului de toleranţă, deşi continuă administrarea opioidului.

Antagoniştii NMDA şi inhibitorii de NO sintază au eficienţă în dependenţa la morfină şi agonişti d (DPDPE), în schimb nu au efect în toleranţa la agonişti k. Această revenire din starea de toleranţă la administrarea de antagonişti NMDA şi inhibitori de NO sintetază indică faptul că toleranţa reprezintă o stare de echilibru între activarea unor procese şi inactivarea lor (10, 14).

O altă posibilitate de tratament a toleranţei la morfină ar fi administrarea de agonişti pe receptorii caerulein sau cholecistokinin - 8 sau de antagonişti în cantitate mare pe receptorii CCKA sau în cantitate mică pe receptorii CCKB, în ambele cazuri apărând scăderea toleranţei la morfină (9, 15, 16).

Hurle, Goirigolzarri şi Valdizan susţin într-un studiu publicat în 2000 în revista *British Journal of Pharmacology* că asocierea unui blocant al canalelor de calciu de tip L (de tipul nimodipine) la administrarea cronică de opioide ar fi utilă în a evita dezvoltarea toleranţei prin prevenirea decuplării receptorilor m de pe sistemele efectoare. Autorii au realizat un studiu pe şoareci administrând cronic concomitent sufentanil, agonist pe receptorii m opioizi, şi nimodipine, blocant de canale de calciu, şi au observat nu numai lipsa apariţiei toleranţei la opioid dar şi apariţia hipersensibilizării la efectele analgezice ale opioidului prin schimbarea sistemului efector al adenilatciclazei, determinat de activarea receptorului m datorită blocării susţinute a canalelor de calciu. Aceasta s-ar explica prin interacţiunea încrucişată între calea adenilat ciclazei şi canalele de calciu voltaj-dependente. Pentru a demonstra interacţiunea dintre calea adenilatciclazei şi canalele de calciu voltaj - dependente au apreciat răspunsul la forskolin al adenilatciclazei. Astfel în administrarea cronică numai de sufentanil se observă apariţia toleranţei manifestată prin inhibarea acumulării de AMPc indus de forskolin. Dimpotrivă, la administrarea concomitentă de sufentanil şi blocanţi de canale de calciu se păstrează acumularea de AMPc sub influenţa forskolinului.

Importanţa clinică a acestui studiu constă în aceea că oferă posibilitatea scăderii necesarului zilnic de morfină utilizată pentru analgezia din cancer în administrarea asociată cu nimodipine (8).

CONCLUZII

Toleranţa şi dependenţa la opioide au devenit o preocupare necesară în contextul creşterii utilizării opiaceelor pe piaţa drogurilor din România.

Întrucât instalarea toleranţei şi dependenţei implică mecanisme complexe, profilaxia şi tratamentul acestor fenomene se bazează pe asocieri medicamentoase.

Nu există până în prezent un tratament 100% eficace.

Pe lângă terapiile „clasice" cu metadonă şi naloxon, se profilează utilizarea cu efecte satisfăcătoare a clonidinei, levometadilului, buprenorfinei, a inhibitorilor de enkefalinaze sau colecistokininei, precum şi a coadministrării de inhibitori de canale de calciu.

Reactivitatea individuală la opioizi este o realitate şi din acest motiv şi tratamentul trebuie individualizat.

Este extrem de important ca, după terminarea tratamentului în clinici de profil, pacientul să fie monitorizat atent deoarece „foamea de drog" persistă luni de zile şi recăderile sunt frecvente.

Nu trebuie evitată o terapie opioidă corectă şi suficientă la bolnavi din cauza addicţiei: este un fapt clar demonstrat că addicţia la bolnavi este *nesemnificativă* în comparaţie cu indivizii normali.

BIBLIOGRAFIE

1. Bigelow G. E., Preston K. L., Opioids, *Psychology of Additive Behaviors*, 2000, 14, 4, 376-389.
2. Buck M. L., Managing Iatrogenic Opioid Dependence with Metadona, *Children's Med Center J*, 2000, 6, 7, 652 - 664.
3. Cahill C. M., Coderre T. J., Spinal NGF restores opioid sensitivity in neuropathic rats : Possible role of NGF as a regulator of CCK-induced anti-opioid effects, *Official J Can Pain Soc*, 2000, 5, 1, 49-57.
4. Fundytus M. E., Common mechanisms underlying opioid tolerance and dependence and neuropathic pain : Role of metabotropic glutamate receptors, *Official J Can Pain Soc*, 2000, 5, 1, 40-48.
5. Goodman Gilman A., Hardman J.G., Limbird L.E., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, eds Goodman & Gilman's, Ed. International Mc Graw-Hill, New York, 1996, 521-557.
6. Gowing L., Ali R., White J., Opioid dependence : combined use of opioid antagonists and adrenergic agonists to induce withdrawal from heroin and other short acting opiates without sedation or anesthesia, *Cochrane Library*, 1999, 2, 272 - 275.
7. Grabowski J., Creson D., Rhoades H. M., Schmitz J. M., Moderate- vs high-dose metadona for opioid dependence, *J Amer Med Assoc*, 1999, 282, 22, 170 - 176.
8. Hurle M. A., Goirrigolzarri I., Valdizan E. M., Involvement of the cyclic AMP system in the switch from tolerance into supersensitivity to the antinociceptive effect of the opioid sufentanil, *Br J Pharmacol*, 1999, 130, 174 - 180.
9. Jhamandas K., Powel K., Quirion R., Milne B., Opioid tolerance and physical dependence : Role of spinal neuropeptides, excitatory amino acids and their messengers, *Official J Can Pain Soc*, 2000, 5, 1, 25-32.
10. Kirchmayer U., Davoli M., Verster A., Naltrexone Maintenance Treatment for Opioid Dependence, *Cochrane Library*, 1999, 2, 258 - 262.
11. Mungiu O. C., Algeziologie Generală : o abordare farmacologică, Editura Polirom, Iaşi, 1999
12. Nikfar M., Rezayat M., Cholecistokinin receptor mechanism(s) and morphine tolerance in mice, *Pharmacol Toxicol*, 1999, 84, 1, 65 - 66.
13. O'Connor P. G., Treating Opioid Dependence — New data and new opportunities, *New England J Med*, 2000, 343, 18, 898 - 904.
14. Pope H. G., Anabolic-androgenic steroids as a gateway to opioid dependence, *New England J Med*, 2000, 342, 16, 1207 - 1210.
15. Rounsaville B. J., Kosten T. R., Treatment for opioid dependence quality and access, *J Amer Med Assoc*, 2000, 283, 10, 1337 - 1339.
16. Stroescu V., *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Editura Medicală, Bucureşti 1997.
17. Wongchanapai W., Tsang B. K. , Hol I. K., The k-opioid receptor in opioid dependence, *J Food Drug Analysis*, 1999, 7, 1, 1-12.
18. Yaksh T. L., Hua X. Y., Spinal tolerance and dependence : Some observations on the role of spinal N-methyl-D-aspartate receptors and phosphorylation in the loss of opioid analgesic responses, *Official J Can Pain Soc*, 2000, 5, 1, 33-39.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

GASTROPARESIS AND ITS MANAGEMENT

Gabriela Oana Stanciu
University Hospital "St. Spiridon" Iaşi
Second Medical Clinic - Gastroenterology

GASTROPARESIS AND ITS MANAGEMENT (Abstract) : Gastroparesis may be related to a variety of underlying disorders, but diabetes mellitus is by far the most common cause. Symptoms of gastroparesis include early satiety, postprandial bloating, nausea and vomiting. Gastric scintigraphy with 99-technetium-labeled low-fat meal is the gold standard method of diagnosing delayed gastric emptying. Dietary measures and prokinetic drugs bring symptomatic relief in most patients. Some patients with severe nausea and vomiting will require antiemetic medications. Few patients will fail medical therapy and will continue to have debilitating symptoms of gastroparesis ; such patients may benefit from a venting gastrostomy or a jejunostomy placed surgically, endoscopically, or fluoroscopically. Gastric electrical stimulation is an exiting new approach in the management of gastroparesis. As the treatment of gastroparesis is far from ideal, nonconventional approaches and nonstandard medications are presented. **Key words** : GASTROPARESIS, METOCLOPRAMIDE, DOMPERIDONE, GASTRIC PACING.

Gastroparesis is a syndrome characterized by the impaired transit of food from the stomach to the duodenum in the absence of mechanical obstruction.

ETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

Multiple disorders can result in gastroparesis (Table I) ; however, diabetes mellitus is by far the most common cause (10). Several studies have shown that delayed gastric emptying in diabetics occurs from permanent neuropathy of autonomic and enteric nerves and transitory variation in glycemic control ; hyperglycemia can induce slow gastric motor function even in the absence of autonomic neuropathy. It has been believed that gastroparesis complicates diabetes mellitus of more than 10 years duration and that it is more frequent in type I diabetics than in type II ; however, recent studies have demonstrated that abnormal gastric emptying are found in patients with type II diabetes as often as in those with type I and that in both types symptoms of gastroparesis occur within the first 10 years of diagnosis. Other metabolic disorders like severe hypothyroidism or hyperthyroidism, hyperparathyroidism or hypoparathyroidism, and renal failure have been associated with gastroparesis.

Surgical procedures, such as vagotomy, gastric bypass, Roux-en-Y gastrojejunostomy, gastroplasty or fundoplication can result in poor gastric emptying.

Reumatologic conditions (scleroderma, systemic lupus erythematosus, and polymyositis) can contribute to delayed gastric emptying. Central nervous system disorders (cerebrovascular accident, trauma, tumor) and many other neurologic conditions involving autonomic dysfunction (Parkinson's disease, muscular dystrophies, multiple sclerosis) may also be causative. Viral infections (cytomegalovirus, Epstein Barr virus, and herpes simplex), by affecting the myenteric plexus in the stomach, have been associated with gastroparesis (1). Impaired gastric emptying is also found in vascular disorders (mesenteric ischemia, median arcuate ligament syndrome), anorexia nervosa, chronic intestinal pseudo-obstruction, and abdominal malignancies. Medications (opiates, anticholinergics, calcium channel blockers, glucagon, b - agonists, calcitonin, levodopa, octreotide, lithium, sucralfate, progesterone, tricycles, aluminum hydroxide antacids etc) commonly induce or exacerbate gastroparesis.

Finally, in many cases, there is no apparent etiology and these patients are diagnosed with idiopathic gastroparesis.

CLINICAL PRESENTATION

Classic, symptoms of gastroparesis include early satiety postprandial bloating, nausea (especially in the morning), vomiting and abdominal pain. These symptoms will add to the specific symptomatology underlying disorder causing gastric gastroparesis (15).

TABLE I
Etiology of gastroparesis

METABOLIC DISORDERS	diabetes mellitus hyper-or hypothyroidism hyper-or hypoparathyroidism renal failure
SURGICAL PROCEDURES	vagotomy gastric bypass Roux-en-Y gastrojejunostomy fundoplication
RHEUMATOLOGIC DISORDERS	scleroderma systemic lupus erythematosus polymyositis
NEUROLOGIC DISORDERS	cerebrovascular accident trauma or tumor (central nervous system) Parkinson's disease multiple sclerosis muscular dystrophies
VIRAL INFECTIONS	cytomegalovirus Epstein Barr virus herpes simplex
MISCELLANEOUS DISORDERS	mesenteric ischemia median arcuate ligament syndrome anorexia nervosa chronic intestinal pseudo-obstruction abdominal malignancies
MEDICATIONS	opiates, anticholinergics, calcium channel blockers, glucagon, β-agonists, calcitonin, levodopa, octreotide, lithium, sucralfate, progesterone, tricycles, aluminum hydroxide antacids
IDIOPATHIC	

DIAGNOSIS

A patient's medical history may help elucidate the cause of delayed gastric emptying. These patients with a variety of disorders often are on numerous medications, which may induce or exacerbate the symptoms of gastroparesis (6). Physical findings are those of the underlying disease.

Laboratory evaluations are directed by the medical history and clinical examination, depending on the disease causative of gastroparesis. Generally, all patients should have a CBC, ESR, blood glucose, liver function tests, urinalysis, thyroid function tests, serum calcium levels, electrolytes.

Gastric emptying assessment. Gastric scintigraphy with 99-technetium labeled low-fat meal is the gold-standard method of diagnosing delayed gastric emptying.

Real time ultrasonography, a noninvasive method, permits an assessment of gastric emptying without interference to the patient or radioactive exposure, and the results are comparable to scintigraphic results using liquid meals (3).

TREATMENT

The management of gastroparesis is aimed at correcting the underlying etiology ; unfortunately, this aim is not always possible to be achieved. Further treatment intends to relieve symptoms and to promote gastric emptying, and these is fairly universal in spite of the variety of underlying disorders causing gastroparesis (17).

DIETARY CONSIDERATIONS

Maintaining oral nutrition is the goal of treatment for gastroparesis ; parenteral nutrition should be used only in severe cases during hospitalization because its overall high cost and long-term complications such as thrombosis and sepsis (17).

For most authors, there is no place for percutaneous endoscopic gastrostomy in the management of gastroparesis (10). As liquids are emptied more rapidly than solides, and both lipids and indigestible fibers tend to impair gastric emptying, frequent small-volume low fat, low fibers meals are indicated.

PROKINETICS

Metoclopramid has again become the prokinetic of choice after withdrawal of cisapride from the USA (and other countries) market because of its rare but serious side effects. Through dopamine antagonistic, cholinergic-enhancing, and direct smooth muscle contraction (via muscarinic receptor sensitization) effects, metoclopramide has a central antiemetic as well as a prokinetic effect. Clinical effects of metoclopramide include improved antral contractions and antral-pyloric-duodenal coordination increased esophageal contractions, increased small bowel motility, and improved gastric emptying. Oral, parenteral, and rectal preparations are available. The usual oral dosing is 10 mg four times daily, 30-60 minutes before meals. Intravenous dosing in a hospitalized patient is 10 mg every 3 to 4 hours, but this frequency may not be necessary. Metoclopramid may also be given subcutaneously (5-10 mg four times daily). Numerous side effects have been attributed to metoclopramide : parkinsonism, depression, drowsiness, impotence, amenorrhea and hiperprolactinemia (4,14).

Domperidone is a benzimidazole derivate and acts as a peripheral dopamine receptor antagonist. Although domperidone has essentially the same effects as metoclopramide, it has only occasionally central nervous system side effects because it does not cross the blood-brain barrier ; however, this drug has an antiemetic effect as it does act on the chemoreceptor trigger zone outside the blood brain barrier (18,19). Oral and rectal preparations are available. The usual oral dosing is 10 mg to 40 mg four times daily. Domperidone is very suited for patients with Parkinson's disease who have symptoms of gastroparesis as a side effect of dopamine-agonist therapy. Domperidone has few side effects : hiperprolactinemia, impotence, and amenorrhea.

Erythromycin acts as a motilin receptor agonist, stimulating gastroduodenal motility. Several studies have show that erythromycin is beneficial in patients with diabetic gastroparesis and in promoting gastric emptying after vagotomy (2,5). Erythromycin is effective in gastroparesis in oral dosing of 50 to 250 mg four times daily administered in liquid suspension form which may be superior to the tablet form. It is more effective given intravenously than orally, in a dose of 1 to 2 mg/kg every 8 hours ; intravenous route of administration is used for short-term, acute-symptom flares.

Cisapride facilitates acethylcholine release by acting on serotonin (5-HT$_4$) receptors in the myenteric plexus and increases gastrointestinal smooth muscle contraction, with an antiemetic effect as a result of serotonin (5-HT$_3$) receptor antagonism. As cisapride has no direct dopaminergic antagonism, there are no central nervous side effects. Cisapride increases antral, jejunal, and colon motility, and it has been until recently the treatment of choice in gastroparesis of different etiology (7). The routine dose of cisapride is 10 mg four times daily, given 30 minutes before meals and at bedtime. Side effects are rare and include diarrhea and abdominal cramping ; however, much concern has created several reports of serious cardiac arrhythmias with sudden deaths associated with cisapride. Cisapride may prolong the cardiac QT interval and thus it may predispose to the ventricular arrhythmia torsades de pointes ; therefore, this drug should be avoided in patients taking medications that may prolong QT interval (quinidine, procainamide, amiodarone), in those who are at risk for arrhythmias (respiratory or renal failure, electrolyte disturbances etc) or have a previous history of ventricular arrhythmias (10,17,21).

ANTIEMETIC THERAPY

Usually, prokinetic drugs (metoclopramide, cisapride) will control the nausea and vomiting ; however, in some patients both symptoms may be severe and require extra antiemetic medications for their control.

Phenothiazine derivates – promethazine and prochlorperazine – are effective and oral, parenteral, and rectal preparations are available (17). Promethazine may be given orally (12,5 to 50 mg every 6 hours), intramuscularly or per rectum (suppository). Prochlorperazine is given at a dosage of 5 to 10 mg every 8 hours orally, intramuscularly, or intravenously ; it may also be given per rectum (suppository 25 mg every 12 hours).

The 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists (5-HT$_3$) ondansetron, granisetron, and dolasetrom are powerful antiemetics ; they may be given orally and intravenously, but their long-term use should be avoided because of their high cost (17).

SURGERY

Some patients will fail medical therapy and will continue to have debilitating symptoms of gastroparesis, resulting in malnutrition and frequent hospitalizations. Such patients may benefit from a venting gastrostomy or a jejunostomy placed surgically (laparoscopically or open), endoscopically or fluoroscopically, although many complications may occur : dislodgement, aspiration, cellulitis, peritoneal leakage, bowel perforation etc (10,17,8).

Some other surgical technique have been performed in end-stage gastroparesis with intractable vomiting and weight-loss after all other therapeutic options have failed : anastomotic reconstruction (e.g., conversion of Billroth I to Billroth II in patients with postvagotomy gastroparesis), subtotal or total gastrectomy in patients with postvagotomy and Roux stasis syndrome (10,17).

GASTRIC ELECTRICAL STIMULATION

An exciting new approach in the management of gastroparesis is gastric pacing by using two methods : 1) *high-energy* (300-ms pulse width), *low-frequency* (3 cycles/min) device with pacing wire surgically placed into the gastric serosa along the greater curvature ; the external stimulator is strapped on a belt around the waist and the patient activates it in the immediate preprandial period and use it for several hours postprandial. With this method, the stomach is entrained at a rhythm of 3 cycles/min, and gastric dysrhythmias are converted to normal rhythm ; improved gastric emptying, symptom relief, and reduced medication requirements have been reported (10,11) ; 2) *low-energy* (300 ms pulse widths), *high-frequency* (12 cycles/min) device placed surgically (via laparotomy or laparoscopy) on the greater curvature of the antrum and connected to the stimulator which is placed in a small pocket incision in the in the abdomen ; improved symptoms and gastric emptying have been reported (10,12). Up to date, there have been published few controlled pacing trials and large controlled studies are necessary to establish the place of gastric electrical stimulation in the treatment of gastroparesis.

"NONSTANDARD" MEDICATIONS AND UNCONVENTIONAL APPROACHES

As the treatment of gastroparesis is far from ideal, several "nonstandard" medications and unconventional approaches have been tried and proposed : 1) acupuncture at specific pressure points has been beneficial in postsurgical and idiopathic gastroparesis (13) ; 2) Chinese herbal medicine TJ-43 has been reported to improve gastric emptying (20) ; 3) botulinum toxin injections into the pylorus improved gastric emptying and symptoms in three women with gastroparesis (9) ; 4) clonidine (an alpha-2 adrenergic agonist) has been shown to improve symptoms and gastric emptying in pateints with diabetic gastroparesis (16).

In the future, several new medications (5-HT$_4$ agonists, cholecystokinin antagonists, etc) may prove to be beneficial in the treatment of gastroparesis, and the results of the studies are anxiously awaited.

REFERENCES

1. Birtyutskiy L.P., Soykan I., McCallum R.W., Viral gastroparesis : a subgroup of idiopathic gastroparesis-clinical characteristics and long-term outcomes, *Am J Gastroenterol*, 1997, 92, 1501-1504.
2. Desautel S.G., Hutson W.R., Christian P.E., et al., Gastric emptying response to variable oral erythromycin dosing in diabetic gastroparesis, *Dig Dis Sci*, 1995, 40, 141-146.
3. Dumitrascu D.L., Barnert J., Kirschner T., Wienbeck M. ; Antral Emptying os semisolid meal measured by real-time Ultrasonography in chronic renal failure. *Dig Dis Sci*, 1995, 40, 636-644.
4. Ganzini L., Casey D.E., Hoffman W.F. et al., The prevalence of metoclopramide – induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders, *Arch Intern Med*, 1993, 153, 1469-1475.
5. Hasler W.L., Disorders of gastric emptying, in *Textbook of gastroenterology*, 3rd ed., Yamada T., Alpers D.H., Laine L. et al, eds Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, 1341-1369.
6. Hornbuckle K., Barnett J.L. ; The diagnosis and work-up of the patient with gastroparesis, *J Clin Gastroenterol*, 2000, 30, 117-124.
7. Kendall B.J., Kendall E.T., Soykan I. et al. ; Cisapride in the long-term treatment of chronic gastroparesis : a 2-year open-label study, *J Int Med Res*, 1997, 25, 182-189.
8. Kim C.H., Nelson D.K. ; Venting percutaneous gastrostomy in the treatment of refractory idiopathic gastroparesis, *Gastrointest Endosc*, 1998, 47, 67-70.

9. Lacy B.E., Zayat E.N., Crowell M.D., et al., Botulinum toxin for the treatment of gastroparesis, *Gastroenterology*, 2000, 118, A624.
10. McCallm R.W., Chen J.D., Lin Z. et al., Gastric pacing improves emptying and symptoms in patients with gastroparesis, *Gastroenterol*, 1998, 114, 456-461.
11. McCallum R.W., George JS., Gastroparesis, *Clin Persp Gastroenterol*, 2001, 3. 148-155.
12. McCallum R.W., Lin Z., Sarosiek I. et al.; Effects of high-frequency gastric stimulation on gastric slow waves, gastric emptying, and symptoms in patients with gastroparesis, *Gastroenterol*, 2000, 118, A 393.
13. Ouyang H., Zhu H., Ueno T. et al.; Electro acupuncture accelerate gastric emptying and increase vagal activity (abstract). *Gastroenterol*, 2000, 118, A850.
14. Pandolfinos J.E., Howden C.H., Kabrilkas P.J., Motility-modifying agents and management of disorders of gastrointestinal motility, *Gastroenterol*, 2000, 118, S32-S47.
15. Quigley E.M., Hasler W.L., Parkman H.P., AGA technical reviews on nausea and vomiting. *Gastroenterology* 2001; 120: 263-286.
16. Rose-e-Silva L., Troncon L.E., Oliveira R.B. et al., Treatment of diabetic gastroparesis with oral clonidine, *Aliment Pharmacol Ther*, 1995, 9, 179-183.
17. Rubine J.C., Barnett J.L.; Management of the patient with gastroparesis, *J Clin Gastroenterol* 2001; 32(1): 11-18.
18. Silvers D., Kipnes M., Broadstone V. et al.; Domperidone in the management of symptoms of diabetic gastroparesis: efficacy, tolerability, and quality-of-life outcomes in a multicenter controlled trial (DOM-USA-5 Study Group), *Clin Therap*, 1998, 20, 438-453.
19. Soykan I., Sarosiek I., McCallum R.W.; The effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms, gastric emptying, and quality of life in patients with gastroparesis. *Am J Gastroenterol*, 1997, 92, 979-980.
20. Tatsuta M., Iishi H., Effect of treatment with Liu-Jun-Zi-Tang (TJ-43) on gastric emptying and gastrointestinal symptoms in dyspeptic patients, *Aliment Pharmacol Ther*, 1993, 7, 459-462.
21. Wager E., Tooley P.J.H., Pearce G.L. et al., A comparison of two cohort stuydies evaluating the safety of cisapride: prescription-event monitoring and a large phase IV study, *Eur J Clin Pharmacol*, 1997, 52, 87.

NOUTATE

FEBRELE HEMORAGICE EPIDEMICE ÎN EUROPA

Febra hemoragică Crimeea-Congo este o zoonoză care se transmite accidental la om prin înţepătura de căpuşe contaminate. Riscul nosocomial nu este exclus fiind o consecinţă a nerespectării regulilor de protecţie din partea personalului medical. Manifestările clinice sunt reprezentate de febra înaltă, alterarea stării generale şi hemoragii, rata mortalităţii atingând valori de 30%. Boala a fost semnalată în Africa, Asia dar şi în regiuni din Europa, apropiate României cum ar fi: Bulgaria, Ungaria, Albania, Grecia, Bosnia-Herţegovina. În perioada mai-iunie 2001, în Kosovo au fost raportate 57 cazuri suspecte de febră hemoragică soldate cu 4 decese dintre care 12 au fost confirmate cu diagnosticul de febră hemoragică Crineea-Congo. În acelaşi teritoriu au fost consemnate, începând cu anul 1954, cazuri sporadice, numărul acestora variind între 2 şi 23 în perioada 1983-2000. O ascensiune epidemică de 122 cazuri a fost semnalată în 1995 (19 decese). Pentru evitarea extinderii epidemiei au fost luate măsuri specifice urgenţelor epidemiologice, ceea ce a determinat aducerea sub control a bolii. (***, WHO - Department of Communicable Disease Surveillance and Response, *Weekl Epidemiol Rec*, 2001, 28)

Doina Azoicăi

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

SINDROMUL WHITE-BLAND-GARLAND: MAXIMA DEZVOLTARE NATURALĂ A ANASTOMOZELOR INTERCORONARIENE (I)

L. Şorodoc*, D. Păduraru, Antoanela-Narcisa Şorodoc, Luminiţa Păduraru****
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
*Clinica Urgenţe Medicale, Spitalul de Urgenţe
**Disciplina de Anatomie
***Disciplina de Neonatologie, Spitalul „Cuza-Vodă”

WHITE-BLAND-GARLAND SYNDROME: THE MAXIMUM NATURAL DEVELOPMENT OF THE CORONARY ANASTOMOSIS (I) (Abstract): The anormalous origin of the left coronary artery from pulmonary artery (White-Bland Garland syndrome) is a very rare coronary malformation, having despite the great mortality in the early childhood, an adult form, characterized by minor symptoms and long course. This paradoxical situation is totally dependant to the complete development of the coronary anastomosis, allowing the right coronary flow to perfuse the left myocardium. The theory of the „terminal arterial perfusion" of the heart, still persistent in some monographs is meeting in this natural situation its strongest opponent argumentation. The coronary anastomosis, clearly visible by coronarography are large enough (in late stages) to inverse the flow in left coronary artery, filling the pulmonary artery. Is the coronary-pulmonary shunt, responsible for the majority of symptoms, in the 5th or 6th decade. The adult form of the White-Bland Garland syndrome is indicative for the maximum result we may hope to reach using the new revascularisation method for ischemic heart disease: new vessels formation and enhancing the coronary anastomosis by growth factors administration therapy. **Key words**: CORONARY ARTERY MALFORMATIONS, CORONARY ANASTOMOSIS, WHITE-BLAND-GARLAND SYNDROME.

CARACTERISTICI GENERALE

Originea anormală a arterei coronare stângi (ACS) din artera pulmonară (sdr. White-Bland-Garland) (fig. 1), formă particulară de anomalie congenitală a reţelei coronariene, este o maladie rară, dar, cea mai frecventă (90%) malformaţie majoră a arterelor coronare (conform clasificării Ogden) (4).

Se disting două entităţi clinice în funcţie de vârsta de diagnostic: forma infantilă - care reprezintă aproape 80% din cazuri (6, 7) - şi forma adultă. Forma infantilă se manifestă în general printr-o insuficienţă cardiacă gravă provocată de un infarct de miocard masiv, în timp ce la adult, diagnosticul este de multe ori întâmplător sau necroptic, boala evoluând mai mult asimptomatic, până la episodului decesului subit.

Interesul pentru acest tip de malformaţie provine din cel mult mai larg al studiului subsistemului de colaterale coronariene, parte componentă esenţială a sistemului circulator coronarian. Singura explicaţie a supravieţuirii până la vârste mature a persoanelor cu această maladie este completa dezvoltare şi competenta funcţionare a anastomozelor intercoronariene. În plus, relativa stare asimptomatică a pacienţilor (până la evenimentul acut) indică o satisfăcătoare adaptare a dispozitivelor morfologice implicate în nutriţia de repaus şi efort, ceea ce este surprinzător, având în vedere rolul minor care se atribuie subsistemului anastomotic coronarian la om.

Desigur, această anomalie nu este pe deplin compensată de circulaţia contracurent coronariană stângă, ci doar satisfăcător, dar forma adultă a acestei malformaţii coronariene reprezintă limita maximă de adaptare naturală a reţelei anastomotice.

DELIMITAREA TIPULUI MALFORMATIV. FRECVENŢĂ

Această anomalie de origine a arterei coronare stângi se caracterizează prin conectarea reţelei arteriale cu originea în acest trunchi (care deserveşte miocardul cu cele mai complexe nevoi energetice), la circulaţia arterială funcţională pulmonară, cu parametrii de presiune şi saturare în oxigen net inferioare necesităţilor muşchiului cardiac.

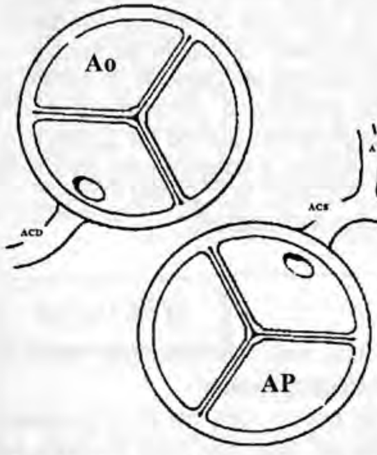


Fig. 1. Originea ACS din artera pulmonară

Originea ACS se găseşte la nivelul trunchiului arterei pulmonare (fig. 1) (sinusul posterior stâng), excepţional dintr-o ramură a acestuia. Traiectul şi distribuţia restului reţelei coronariene stângi este normal, dacă nu considerăm neobişnite frecventele anastomoze intercoronariene, vizibile coronarografic (1, 13, 14).

Forma clinică adultă depinde de gradul de dezvoltare al anastomozelor intercoronariene. Suntem deci în faţa unui model de ischemie miocardică cu totul particulară, dependent total de colaterale:

Absenţa sau slaba dezvoltare a reţelei anastomotice determină o formă de ischemie acută şi, în mod particular, severă, ce survine în perioada neonatală.

Optima participare a reţelei anastomotice condiţionează o formă de ischemie cronică miocardică, compatibilă cu o supravieţuire prelungită, dar grevată de riscul morţii subite, în general după efort fizic (2, 8). Această formă ne propunem să o studiem.

Din punct de vedere al frecvenţei malformaţiei, trebuie precizat de la început că este o anomalie rară (0,5 - 1%, după Keith, din ansamblul cardiopatiilor congenitale). Incidenţa este de un caz la 300.000 de naşteri (3). Majoritatea cazurilor (75 - 80%) sunt incluse în forma infantilă.

Forma adultă, în special, a beneficiat de mijloace de investigaţie diagnostică performante, din ce în ce mai invazive, care au permis o mai bună depistare şi deci şanse de supravieţuire crescute. Tratamentul este bine codificat, vizând revascularizaţia precoce, prin restabilirea unui sistem cu două coronare din sistemul aortic (14).

ISTORICUL MALADIEI

Primul caz a fost menţionat de Krause, (cit. 2) în 1865. Brooks în 1886 descrie, plecând de la două cazuri necropsiate (un bărbat adult; la al doilea caz vârsta de deces nu este precizată), o anomalie coronariană în care una din artere porneşte din artera pulmonară. Autorul remarcă prezenţa unei reţele anastomotice particular de bine dezvoltată şi este primul care emite ipoteza circulaţiei în contracurent, de la artera coronară normală spre artera pulmonară.

În 1908, Maud Abbot efectuează prima descriere anatomică a malformaţiei, la o femeie de 60 de ani, decedată accidental (13). În 1911, Abrikossof descrie un caz la un copil de 5 luni şi jumătate, care prezenta şi un anevrism de ventricul stâng, decedat în urma unui episod acut de insuficienţă cardiacă (tamponadă pericardică?). Propune o explicaţie embriologică a acestei origini anormale din artera pulmonară.

În 1933, Bland, White şi Garland descriu cazul unui copil decedat la vârsta de 3 luni, care prezenta „crize anginoase la biberon". Acest tablou clinic poartă de atunci numele lor (2).

Tipul infantil a fost diferenţiat de tipul adult de către Gouley în 1950, apoi de Agustsson în 1962 (15, 17).

În 1949, Gasul şi Loeffler (5) propun crearea unei anastomoze aorto-pulmonare. Abia din 1955 a avut loc prima tentativă chirurgicală, realizată de către Paul şi Robbins (9), nereuşită însă. Primul serclaj al arterei pulmonare (cu scopul de a creşte presiunea), propus de Kittle în 1955 a fost realizat fără succes de către Potts şi Case în 1958 (2, 11).

Edwards în 1958, apoi Sabiston (12) în 1960, bazându-se pe teoria emisă de Brooks, demonstrează că fluxul sangvin pentru teritoriul de distribuţie al coronarei stângi provine din artera coronară dreaptă, printr-un excepţional sistem de anastomoze intercoronariene. Mai mult chiar, are loc o alimentare a sistemului funcţional pulmonar cu sânge din compartimentul aortic. Emit ipoteza efectului benefic al unei eventuale ligaturi de arteră coronară stângă în cazul acestei malformaţii, pe care o realizează cu succes la un copil de doi ani şi jumătate.

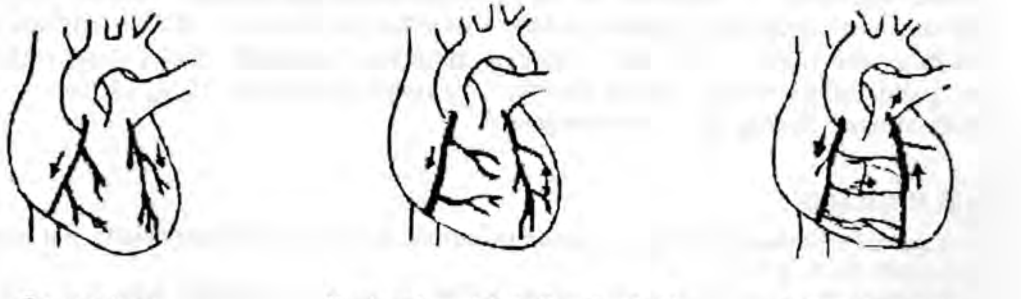
Mustard încearcă, fără succes, o anastomoză între artera carotidă primitivă stângă şi trunchiul arterei pulmonare; Apley o anastomoză cu subclavia stângă, dar Meyer (8) este primul care în 1968 a obţinut primul succes graţie acestei tehnici chirurgicale.

Wesselhoeft în 1968 propune o clasificare clinică bazată pe studiul a 140 de cazuri din literatură (13). În 1970, Perry şi Scott (10) stabilesc o corelaţie între cateterismul, angiografia şi prognosticul acestei maladii.

ELEMENTE DE FIZIOPATOLOGIE

Domină ischemia ventriculului stâng.

1. În timpul vieţii fetale, această anomalie nu antrenează nici un fel de tulburare, aorta şi artera pulmonară conţinând sânge egal saturat în oxigen şi la aceeaşi presiune. Miocardul stâng poate deci fi perfuzat normal din artera pulmonară (14,16).
2. În primele săptămâni de viaţă extrauterină, rezistenţele şi presiunile pulmonare rămân la nivele crescute. Sângele circulant în artera pulmonară este desaturat, dar sub presiune încă ridicată, ceea ce este destul de bine tolerat de către miocard (14,16).(fig. 2)



La naştere Perioada critică (lunile 2-3) Circulaţie prin anastomoze

Fig. 2. Artera coronară stîngă cu originea în artera pulmonară - stadii

3. Lunile 2-3 de viaţă: „Perioada critică”. Rezistenţele pulmonare scad, scade în egală măsură presiunea în artera pulmonară şi deci artera coronară stângă primeşte sânge desaturat şi la joasă presiune. Există două posibilităţi:

Circulaţia sângelui în artera coronară stângă se face din artera pulmonară, ceea ce determină irigarea miocardului cu sânge desaturat şi la presiune mică. Este forma „infantilă” a acestei afecţiuni.

Circulaţia colaterală între cele două artere coronare s-a putut dezvolta de o manieră satisfăcătoare. Sângele din coronara stângă anormală provine deci din reţeaua aortică, graţie circulaţiei contracurent. Este forma „adultă”(2, 14).

ASPECTE CLINICE

1. Forma infantilă (75%). Primele semne apar la vârsta de 2-4 luni, această latenţă fiind datorată diminuării progresive a presiunii în artera pulmonară după naştere:

- Tulburări digestive banale, cu anorexie, vomă, creştere ponderală subnormală.
- Tulburări respiratorii, cel mai frecvent cu tuse şi dispnee, declanşate de alimentaţie.
- Indispoziţie la ora meselor, paliditate subită, transpiraţii, ţipete şi gemete.

Aspectul este de refuz al alimentaţiei care îi provoacă sugarului, prin vasodilataţia viscerală ce deturnează mare parte din debitul cardiac, echivalenţe ale angorului de efort. Instalarea unei insuficienţe cardiace globale este în general rapidă, cu dispnee, tahicardie, galop, hepatomegalie, edeme declive, raluri de stază. Radiografic: cardiomegalie cu creşterea în special a arcului inferior stâng. Electrocardiograma: ritm sinusal, PR normal, axă orizontală cu marcată hipertrofie ventriculară stângă. De cele mai multe ori există o necroză miocardică, cu localizare apicală sau antero-apicală. Coronarografia arată injectarea doar a arterei coronare drepte (ACD). Aceşti sugarii hipotrofici şi într-o critică stare generală, mor în primele luni -rar după un an—prin insuficienţă cardiacă ireductibilă sau subit, în timpul unei tentative de alimentare (14).

2. Forma adultă (25%) este descoperită la copiii mari sau adulţii tineri care n-au prezentat semne alarmante în timpul copilăriei. Se prezintă la consult în general pentru palpitaţii, dispnee de efort, sau dureri retrosternale de efort. Cea mai frecventă eventualitate de descoperire este cea necroptică, anomalia rămânând mută toată viaţa, dar antrenând într-un mare număr de cazuri decesul subit. La cazurile simptomatice, ascultaţia poate nota un suflu continuu, mai accentuat diastolic latero-sternal stâng înalt, determinat de turbulenţa sângelui la trecerea din artera coronară stângă în artera pulmonară. Radiografic: cardiomegalie cu hipertrofie ventriculară stângă (HVS). Electrocardiografic: HVS, uneori bloc incomplet de ramură stângă. Diagnosticul se pune pe coronarografie, care arată ACD voluminoasă şi tortuoasă, reţeaua colaterală foarte dezvoltată, după care, la scurt timp se opacifiază şi trunchiul ACS cu originea ei din artera pulmonară. Evoluţia este grefată de riscul morţii subite (5, 9, 14, 16).

BIBLIOGRAFIE

1. Angelini P., Normal and anomalous coronary arteries: Definitions and classification, *Am Heart J*, 1989, 29, 6, 117-118.
2. Braunwald E., *Heart disease*, 5th edition, Ed. W. B. Saunders Company, New York, 1997, 976-986.
3. Dahlstom C.G., Hellekant C., Johansson B., Nyman U., Anomalous origin of the right coronary artery from the main pulmonary artery, *Angiol*, 1994, 45, 4, 35-39.
4. De Meester A., Mievis E., Chenu P., Marchandise B., Naissance de l'artère coronaire gauche à partir du tronc de l'artère pulmonaire; découverte fortuite chez un homme de 52 ans, *Arch Mal Coeur*, 1994, 13,6, 497-515.
5. Ejima J., Fujimoto M., Maruyama T., Kaji Y., Tsuda Y., Ohtsuka T., Kanaya S., Fijino T., Niho Y., Thrombotic obstruction of the right coronary artery in a postoperative patient with Bland--White-Garland syndrome, *Jpn Heart J*, 1994, 29,5, 75-87.
6. Hackensellner H.A., Uber Aksesoriche, von der Arteria Pulmonalis abgehende Hertzfasse und irhe Bedentung für das Verstandnis der formalen Genese des Ursprungs einer oder beider Coronarterien von des Lungenschlader, *Frankf Z Path*, 1955, 19,7, 456-463.
7. Harry G., Chaumont P., La coronarographie dans l'étude de l'artère coronaire gauche implantée sur l'artère pulmonaire, *Ann Radiol*, 1975, 24,6, 198-207.
8. Kittle C.F., Diehl A.M., Heilbrunn A., Anomalous left coronary artery arising from the pulmonary artery. Report of a case and surgical consideration, *J Ped*, 1955, 34,5, 177-198.
9. Maire R., Gallino A., Jenni R., Initial detection in a teenager of anomalous left coronary artery from the pulmonary artery by color Doppler echocardiography, *Am Heart J*, 1993, 26,5, 1795-1802.
10. Marik D., Gately H.L., Strauss R., Starr A., Anomalous origin of right coronary artery from pulmonary artery, *J Card Surg*, 1995, 24,8, 50-55.
11. Meskishvili A., Berger F., Lange P.E., Hetzer R., Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in adults, *J Card Surg*, 1995, 10,7, 309-415.
12. Myers J.L., Waldhausen J.A., Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: New technique or modification of „old” technique, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995, 64,8, 389-398.
13. Sabiston D.C., Pelargonio S., Taussig H.B., Myocardial infarction in infancy: surgical management of a complication of congenital origin of the left coronary artery from the pulmonary artery, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1960, 18,3, 328-321.
14. Şorodoc L., *Studiul telomic şi sistemic al circulaţiei coronariene,* Teză de doctorat, Iaşi, 2000.
15. Thiene G., Basso C., Corrado D., Is prevention of sudden death in young athletes feasible? *Cardiologia,* 1999, 44,6, 497-505.
16. Worms A.M., Marcon F., Anomalies congénitales des artères coronaires, In: *Encyclopedie Med-Chir,* Ed. Techniques, Paris, 1994, 4, 1-11.
17. Zeppilli P., dello Russo A., Santini C., Palmieri V., Natale L., Giordano A., Frustaci A., In vivo detection of coronary artery anomalies in asymptomatic athletes by echocardiographic screening. *Chest,* 1998, 114,1, 89-93.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

ASPECTE CLINICO-BIOLOGICE ALE NEFROPATIEI DIABETICE

Anca Artenie*, R. Artenie, Maria Covic***, I. Haulică******
*Spital Clinic nr. 2 Iaşi, Clinica a IV-a Medicală
**Spital Clinic „Sf. Spiridon” Iaşi, Clinica a III-a Medicală
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
***Clinica de Nefrologie
****Disciplina Fiziologie

CLINICAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF DIABETIC NEPHROPATHY (Abstract): Diabetic nephropathy (DN) is the most important cause of increased morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus. Moreover DN is associated with a high risk for cardio-vascular complications and progression of renal failure. It is known that there is a cumulative risk of development of DN represented by genetic factors, glycaemic factors, hypertension, alterations in the lipid metabolism, smoking. Functionally, it is represented by increased glomerular filtration rate (silent phase) and renal hypertrophy, increased the urinary albumin excretion rate, increased blood pressure and decline in glomerular filtration rate (end phase). Biochemical DN induced the alterations in lipid metabolism (increased the serum concentrations of tryglicerides, VLDL, LDL), alterations in glycaemic metabolism (blood glucose, glycated hemoglobin, glycated albumin). The correlations between clinical and biochemical aspects are developed in this reference. **Keywords**: DIABETIC NEPHROPATHY, GLOMERULAR FILTRATION RATE, MICROALBUMINURIA, HYPERTENSION, RENAL FAILURE.

Nefropatia diabetică (NFD) este una dintre cele mai importante complicaţii ale diabetului zaharat (DZ) cu un impact socio-economic deosebit în condiţiile creşterii duratei vieţii acestor pacienţi. Aproximativ 30 - 40% dintre pacienţii cu DZ tip I şi 20 - 25% dintre cei cu DZ tip II vor dezvolta această complicaţie după 15 - 20 de ani de boală. Sexul masculin este mai frecvent afectat (65%) faţă de cel feminin (35%) (4). Doar unii pacienţi cu un control glicemic nesatisfăcător vor dezvolta NFD în dependenţă de mai mulţi factori: *agregarea familială* şi *ponderea factorilor genetici*; *grupul etnic* al individului diabetic (11); *momentul corect de diagnosticare* al DZ (în special al celui de tip II) şi *vârsta* pacientului (pacienţii sub 10 ani au o evoluţie lentă a NFD faţă de cei diagnosticaţi între 11-20 de ani) (7, 8); *apariţia precoce a proteinuriei* (10% din pacienţii cu proteinurie supravieţuiesc după 40 de ani de DZ, faţă de cei fără proteinurie care supravieţuiesc în proporţie de 70%) (1) şi *rata de creştere* a acesteia; calitatea *controlului metabolic* şi introducerea *insulinoterapiei* la momentul optim; *tratament* antihipertensiv instituit precoce şi controlul strict al tensiunii arteriale; controlul *dislipidemiilor* majore; menţinerea unei *diete* hipo/normoproteice pe parcursul evoluţiei DZ; asocierea altor *complicaţii* ale DZ; *fumatul* (17).

ASPECTE ANATOMO-PATOLOGICE

NFD reprezintă termenul generic de afectare renală la pacientul diabetic. Nefropatia glomerulară este cea mai importantă complicaţie microangiopatică, ce apare după o evoluţie cronică de peste 10 ani a bolii. Deşi diagnosticul clinic este tardiv, modificările structurale glomerulare şi tubulare apar după 2-3 ani de evoluţie a DZ, cu îngroşarea

membranelor bazale glomerulare (MBG) şi respectiv tubulare, iar după 3-5 ani se constată expansiune mezangială şi fibroză tubulo-interstiţială. Din punct de vedere anatomo-patologic, se evidenţiază leziuni de glomeruloscleroză nodulară, difuză sau exudativă, hialinizare glomerulară, nefroangioscleroză şi fibroză interstiţială progresivă care vor duce în final la instalarea insuficienţei renale cronice (IRC). Concomitent, se constată modificări de tip pielonefritic complicate frecvent cu necroză papilară, care întregesc tabloul NFD.

ASPECTE CLINICO-BIOLOGICE ALE NFD

Principalele elemente clinice întâlnite în ordine cronologic-evolutivă şi explorările biochimice aferente sunt: în stadiile precoce, decelarea unei *filtrări glomerulare* (FG) *crescute* cu 20-50% faţă de normal, prin metoda clearence-ului (inulinei, al EDTA marcat cu crom radioactiv - ^{51}Cr-EDTA - şi al creatininei endogene) (11). Ecografic, se decelează rinichi cu dimensiuni sporite.

Retinopatia, expresie a microangiopatiei diabetice, apare la aproximativ 5 ani de la debutul DZ la pacienţii cu un control metabolic insuficient. Este un criteriu obligator de diagnostic al NFD (14). Apare frecvent la pacienţii cu DZ tip I, asociată cu alte complicaţii microangiopatice şi cu prezenţa microalbuminuriei. Ea poate evolua în cinci stadii, care se vor evidenţia prin examinarea fundului de ochi şi prin angiografie cu fluoresceină. Retinopatia diabetică reprezintă o principală cauză de cecitate a pacientului diabetic şi constituie un important handicap pentru pacienţii cu NFD cărora li se va propune ca tratament de substituţie dializa peritoneală.

Proteinuria apare la 40% din pacienţii cu DZ, fiind cel mai precoce şi mai sensibil semn al NFD, precum şi cel mai bun predictor al progresiei şi instalării IRC. Iniţial, proteinuria apare izolată şi de intensitate redusă, sub forma **microalbuminuriei**. Ulterior, devine selectivă şi apoi neselectivă în funcţie de progresia afectării renale. Rata de excreţie normală a proteinelor urinare este de 20mg/ml (30mg/zi). Poate fi determinată şi de alţi factori: *efortul fizic*-prin creşterea tonusului nervos simpatic se produce vasoconstricţie arteriolară, scăderea fluxului plasmatic renal (FPR) şi scăderea reabsorbţiei tubulare a proteinelor; *poziţia ortostatică* - prin modificarea hemodinamicii renale şi a reabsorbţiei tubulare; *febra* - prin modificarea tonusul nervos simpatic şi producerea deshidratării; *frigul* - prin vasoconstricţie arterială şi scăderea FPR datorat stimulării sistemului nervos simpatic sau prin creşterea secreţiei de renină şi respectiv de angiotensină II; *controlul glicemic nesatisfăcător* - prin scăderea proteoglicanilor membranari şi modificarea barierei electrice, modificări de structură a MBG (mărirea porilor şi a îngroşării acesteia), modificări de hemodinamică glomerulară, a secreţiei de tromboxan A_2 şi a proteinkinazei C; *prezenţa infecţiei urinare*; *aportul crescut de proteine* în alimentaţie - va duce la degradarea mai rapidă a funcţiei renale. La pacienţii cu DZ tip II proteinuria poate avea şi alte cauze: infecţii urinare, insuficienţa cardiacă, alte nefropatii glomerulare, hipertensiune arterială (HTA).

Microalbuminuria este cel mai **precoce** test de diagnostic al stadiilor iniţiale ale NFD şi se evidenţiază prin teste cantitative. Metodele actuale de dozare a microalbuminuriei sunt cele imunologice (ELISA; RIA), dar pot fi utile şi cele clasice de precipitare (cu acid picric, tricloracetic etc.), dacă recoltarea urinii a fost corectă. Se pot folosi şi metode semicantitative (dipstick) de dozare a microalbuminuriei cu o specificitate de peste 90%.

Ginsberg propune în 1983 înlocuirea determinării concentraţiei *proteinelor din urina din 24 de ore* cu măsurarea ***raportului***

dintre proteinele urinare şi creatinina urinară dintr-un singur eşantion de urină (2). Hutchinson (5) impune ca test screening acelaşi raport, dar din urina de dimineaţă. Un raport mai mare de 2,5 la bărbaţi şi de 3,5 la femei poate fi un indicator fidel al excreţiei de albumină. Din păcate acest test nu se mai poate aplica la pacienţii care au IRC datorită perturbării eliminării urinare a creatininei. Conferinaţa de Consens din 1985 (9) stabileşte încadrarea excreţiei urinare a albuminei în: *albuminurie normală* (<30 mg/24h); *microalbuminurie* (30 - 300 mg/24h); *macroalbuminurie* (>300 mg/24h). Determinarea microalbuminuriei în urina din 24 de ore este recomandată, de *Declaraţia de la St. Vincent* privind prevenirea NFD (15), drept metoda cea mai fidelă de evaluare a excreţiei urinare a proteinelor. Microalbuminuria este determinată prin metoda RIA. Se recomandă următoarea interpretare: **a) valori normale** dacă raportul albumină (mg)/creatinină (mmol) este < 2,5 la bărbaţi şi < 3,5 mg (femei) sau concentraţia albuminei < 20 mg/l; se va repeta determinarea *anual*; **b) microalbuminurie persistentă neconcludentă**, cînd raportul albumină (mg)/creatinină (mmol) este >2,5 la bărbaţi şi >3,5 mg (femei) sau concentraţia albuminei >20 mg/l; se va repeta determinarea *de două ori în şase săptămâni* pentru confirmarea microalbuminuriei persistente; **c) microalbuminurie persistentă certă**, dacă în cel puţin două din trei eşantioane de urină recoltate într-un interval de timp cunoscut, excreţia urinară a albuminei este >20 mg/min (2).

Dozarea microalbuminuriei se face în scop diagnostic şi pentru urmărirea evoluţiei pacienţilor cu DZ. Mogensen (11) a stabilit că o creştere a FG peste 150 ml/min şi o microalbuminurie de peste 15 mg/min sunt indici predictivi esenţiali ai evolutivităţii NFD. Microalbuminuria, ca marker al NFD aflată în stadii incipiente, presupune apariţia şi agravarea aterosclerozei precum şi a HTA, ceea ce va duce la creşterea morbidităţii şi a mortalităţii pacientului cu DZ prin afectare cardiovasculară (c-v), chiar în absenţa IRC avansate. Bjorck (5) găseşte, la pacienţii cu microalbuminurie cu o vârstă de peste 45 ani şi durata DZ de peste 25 ani, o mortalitate c-v de 5 ori mai mare faţă de populaţia generală şi de 10 ori mai mare faţă de pacienţii DZ fără NFD. Astfel, creşterea excreţiei urinare a proteinelor devine un factor de prognostic negativ atât pentru evolutivitatea NFD, cât şi pentru afectarea c-v. Nu este întâmplătoare nici introducerea DZ ca principal factor de risc c-v şi nici cuantificarea microalbuminuriei în stabilirea ponderii factorilor de risc în diagrama privind cuantificarea riscului c-v absolut. De asemenea, NFD se corelează cu o incidenţă crescută a retinopatiei, a accidentelor vasculare cerebrale, a infarctului de miocard, a arteriopatiilor periferice (5); în ciuda progreselor terapeutice, s-a ajuns la un procent asemănător cauzator de moarte (22%) ca şi în afecţiunile c-v (21%) (4).

Hipertensiunea arterială apare, în 40% din cazurile cu DZ tip I, după o evoluţie a proteinuriei de câţiva ani. În cazul DZ tip II, aceasta poate apărea chiar de la diagnosticarea DZ, având cauze multiple. În fazele finale ale NFD, HTA este severă şi se însoţeşte de cele mai multe ori de complicaţii c-v. La apariţia HTA contribuie mai mulţi factori induşi de DZ: *factorii genetici* - prin existenţa la pacienţii cu DZ a unor „gene susceptibile" (care codifică: enzima de conversie a angiotensinei; apolipoproteina E, apolipoproteina „a"; cotransportorul sodiu-litiu şi a pompei de sodiu-hidrogen izoforma 1); *hiperglicemia* – prin activarea procesului aterosclerotic şi scăderea sintezei oxidului nitric; *glicozilarea proteinelor* şi creşterea produşilor finali de glicozilare avansată (AGEs) - prin mecanism oxidativ iniţiază şi agravează procesul aterosclerotic; *dislipidemia* - prin iniţierea aterosclerozei vasculare, datorită creşterii timpului de rezidenţă a lipoproteinelor în vasele sanguine, creşterea oxidării acestora de către speciile oxidante produse de celulele endoteliale, leucocite, celule musculare netede, AGEs; *agregarea plachetară* - favorizată de creşterea factorilor procoagulanţi, scăderea factorilor antitrombotici şi scăderea fibrinolizei la pacienţii DZ; *rezistenţa la insulină* şi obezitatea frecventă la pacienţii cu DZ tip II; *fumatul*.

O importaţă deosebită are interrelaţia dintre HTA, ateroscleroză şi NFD la pacienţii cu DZ tip II. Aceştia prezintă încă de la diagnosticarea DZ un cumul de factori de risc atât c-v cât şi renali. Pe lângă HTA, care este de cele mai multe ori prezentă la „debutul" DZ, pacientul prezintă sindrom dislipidemic important cu sau fără obezitate şi afectare renală de altă cauză decât DZ. În aceste condiţii, cumulul de factori de risc va duce atât la agravarea aterosclerozei şi a leziunilor c-v, cât şi a progresiei NFD. În această categorie, se află şi pacienţii care sunt încadraţi în sindromul „X" metabolic. Pacienţii cu DZ tip II vor avea valori constant crescute ale tensiunii arteriale, fără oscilaţii fiziologice nocturne. De aceea, se impune ca tensiunea arterială să fie cu stricteţe monitorizată, atât prin determinări periodice, cât şi prin monitorizare Holter.

La pacientul cu DZ, se impune şi **controlul sindromului dislipidemic.** Se vor monitoriza valorile colesterolului seric, trigliceridelor serice, LDL- şi HDL-colesterolului. Hiperlipoproteinemiile din cadrul DZ se întîlnesc frecvent la pacienţii cu DZ ***dezechilibrat*** (în peste 65 % din cazuri) şi interesează frecvent metabolismul trigliceridelor. Studii relativ recente au arătat că pacienţii cu DZ cu valori normale ale lipidelor serice totale, trigliceridelor serice şi a colesterolului seric, au modificări lipoproteice calitative importante, care ar putea explica frecvenţa crescută a leziunilor aterosclerotice (4).

Apariţia **sindromului nefrotic impur (SNFi)** la pacienţii cu NFD a fost semnalată mai ales la pacienţii tineri care din punct de vedere morfopatologic prezentau leziuni de glomeruloscleroză difuză sau mixtă (12). Este forma clasică a sindromului Kimmelstiel-Wilson, termen incorect deoarece această denumire exprimă leziunea histologică. Se întâlneşte cu o frecvenţă variabilă la 10-20% din cazuri. Apare relativ tardiv (stadiul IV a NFD) după 10-15 ani de evoluţie a NFD şi a unei proteinurii persistente. Apariţia SNFi arată o evoluţie net nefavorabilă a NFD, însoţindu-se frecvent de o scădere semnificativă a FG (1). Prezenţa unei hematurii macroscopice la un pacient fără retinopatie şi HTA impune efectuarea puncţiei biopsie renale în vederea excluderii unei alte cauze de SNFi (13); frecvent sindromul nefrotic persistă şi în stadiul de IRC avansată, cu menţinerea unei proteinurii importante la un filtrat glomerular sub 10 ml/min (10).

IRC apare după o evoluţie de peste 20 de ani a DZ, iar supravieţuirea, în afara substituţiei renale, va fi cuprinsă între 2-8 ani. Caracteristic este că, în acest ultim stadiu al NFD, se întâlnesc şi celelalte complicaţii ale DZ, în special cele c-v, care vor duce la o degradare mult mai rapidă a stării generale. IRC din cadrul NFD are câteva particularităţi: modifică pragul de eliminare a glucozei; modifică pragul de inactivare (hepatică, renală) şi de eliminare a insulinei, scăzând necesarul de insulină; creşte sensibilitatea la stimulii hipoglicemianţi; favorizează pătrunderea mai uşoară a glucozei în celula musculară şi adipoasă prin creşterea permeabilităţii capilarelor şi membranelor celulare, independent de insulină (14). În aceste condiţii, controlul DZ devine dificil, hipoglicemiile sunt frecvente şi datorită prezenţei neuropatiei pot fi tardiv sesizate. La acestea se mai adaugă anorexia indusă de IRC cu scăderea aportului glucidic şi favorizarea hipoglicemiilor. De asemenea s-a constat că aceşti pacienţi au o susceptibilitate crescută la *substanţele de contrast* folosite la diverse explorări: urografie, arteriografie, etc. În timpul acestor investigaţii s-a constatat apariţia fie a insuficienţei renale acute (IRA), fie exacerbarea IRC, favorizate de: vârsta de peste 50 de ani, durata DZ peste 10 ani, deficitul funcţional renal preexistent, prezenţa altor complicaţii, deshidratare (12).

Din punct de vedere al **explorărilor paraclinice**, un indicator relativ fidel al FG îl reprezintă **creatinina serică**. Deficienţele acestei explorări sunt: nu arată declinul funcţiei renale din stadiul de hiperfiltrare în cel de „normofiltrare"; poate subestima scăderea FG la pacienţii cu masă musculară redusă; poate fi crescută în condiţii care nu sunt determinate de NFD (IRA după explorare cu substanţe radiologice iodate, infecţii urinare complicate cu necroză papilară acută, cistopatie diabetică, HTA necontrolată, insuficienţă cardiacă, reacţii secundare la medicamente: inhibitori ai enzimei de conversie (IECA), inhibitori de ciclooxigenază, deshidratarea masivă)(14). **Ureea** are un aport redus în diagnosticarea gradului de retenţie azotată, întrucât depinde de aportul proteic exogen, mult timp dieta hiperproteică este indicată în diabet. Aportul hiperproteic, prin modificările de hemodinamică renală pe care le induce, va contribui la scăderea funcţiei renale şi progresia NFD. **Sumarul de urină** poate decela prezenţa glicozuriei şi a proteinuriei din punct de vedere calitativ, prezenţa hematuriei, leucocituriei şi a cilindruriei. **Proba ADDIS** va arăta debitul elementelor figurate eliminate urinar. **Urina din 24 de ore:** glicozuria, proteinuria, concentraţia ureică şi densitatea urinară sunt elemente de diagnostic şi urmărire a evoluţiei NFD. **Controlul metabolic** precar are ca principală consecinţă agravarea NFD. Recoltată după minimum opt ore de post, ***glicemia à jeun***, este considerată un marker destul de fidel al DZ. Pentru a aprecia variaţiile nictemerale ale glicemiei se foloseşte curent ***profilul glicemic***. Acesta, pe lângă faptul că arată variaţiile glicemiei în 24 de ore, va fi util în modificarea schemei terapeutice. Dezavantajul constă în faptul că va arăta o valoare a glicemiei la un moment prestabilit, care poate să nu reflecte cu exactitate dezechilibrul glicemic. De aceea, valorile se vor interpreta în context clinic şi în corelaţie cu celelalte explorări. Pentru a împiedica evoluţia NFD se indică ca valorile glicemice să fie menţinute cât mai aproape de valorile normale, evitându-se hipoglicemiile. Unii autori indică în scop de control metabolic ***glicemia postprandială*** (16). În practica medicală, cea mai utilizată metodă este cea a determinării ***hemoglobinei glicozilate***. Fracţiunile cuprinse în hemoglobina glicozilată sunt denumite în funcţie de migrarea cromatografică: A_{1a}, A_{1b}, A_{1c}. Normoglicemia prezintă Hb A_{1a} : 2 % şi Hb A_{1c}: 5-6 % din hemoglobina totală. Prin această explorare se obţin informaţii privind controlul pe termen lung al DZ. Întrucât vârsta eritrocitelor este variabilă valoarea acestei determinări se referă la o perioadă de 4-6 săptămâni (6). Modalităţile de determinare sunt cromatografice şi radioimunologice. ***Fructozamina*** este un produs stabil de glicozilare a proteinelor serice. Determinarea acesteia constituie o metodă alternativă de apreciere a echilibrului metabolic. Valorile normale: 2- 2,8 mmol/l. O metodă alternativă de apreciere a echilibrului metabolic este şi determinarea ***albuminelor plasmatice glicozilate***. Acestea au un turnover mai rapid decât hemoglobina glicozilată, indicând controlul metabolic pe o perioadă de 7-14 zile (6). Determinarea în paralel a glicemiei şi **insulinemiei** poate da date importante privind existenţa tulburărilor de glicoreglare. Metoda de determinare este radioimunologică. Dezavantajele metodei sunt reacţia încrucişată cu proinsulina, iar la pacienţii trataţi cu insulină şi care au anticorpi antiinsulinici, valorile determinate sunt mult mai mari decât cele reale. Valorile normale *à jeun:* 10-20 mU/ml. Rezultatele se corelează întotodeuna cu valoarea glicemiei.

Tabloul NFD poate fi agravat de două complicaţii importante ale DZ: 1. **Ateroscleroza arterei renale** care va determina stenozarea arterei renale; instalarea IRA la iniţierea tratamentului cu IECA este un element de diagnostic, chiar dacă suflurile de la nivelul arterelor renale lipsesc; se va impune în aceste cazuri explorarea arteriografică; 2. **Afectarea infecţioasă renală** care apare frecvent şi este favorizată de infecţiile genitale de vecinătate, prezenţa glucozei în urină, scăderea apărării locale şi generale prin afectarea chimiotactismului leucocitar în decompensările metabolice, prezenţa vezicii neurologice şi a angiopatiei; cuprinde bacteriuria asimptomatică, infecţia urinară joasă (cistita emfizematoasă, sindromul uretral candidozic), pielonefrita acută şi complicaţiile acesteia. Cea mai importantă complicaţie a pielonefritei acute la pacientul diabetic este ***necroza papilară***. Apare la 4,4 % - 11,5% (statistică necroptică) dintre cazurile cu DZ cu o evoluţie de peste zece ani, necontrolate metabolic, frecvent la sexul feminin care a prezentat infecţii urinare recidivante. Este determinată de ischemia acută papilară şi afectează ambii rinichi. Din punct de vedere clinic se poate manifesta **acut** şi **cronic** (14). Examenul urografic este sugestiv pentru diagnostic.

În concluzie: NFD este o boală complexă, multifactorială, cu implicaţii majore c-v şi cu un impact economic important. Dacă ar fi să amintim datele Asociaţiei Americane de Diabet (ADA) (16), care arată că în 1991 s-au cheltuit 2 bilioane de dolari pentru tratamentul pacienţilor DZ ajunşi în stadiul V de IRC, ne putem da seama de importanţa pe care o are această complicaţie şi necesitatea stabilirii unui protocol de diagnostic precoce a acesteia.

BIBLIOGRAFIE

1. Andersen A.R., Christiansen J.S., Andersen J.K., Kreiner S., Deckert T., Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study, *Diabetol*, 1983, 25, 496-501.
2. Barnes D., Pinto J.R., Viberti G.C., The patient with diabetes mellitus, in: *Oxford Textbook of Nephology*, eds. Barnes et al., Ed. Oxford Press, Oxford, 1997.
3. Bjorck J.K., Kreiner S., Proteinuria: value as predictor of cardiovasculary mortality in insulin dependent diabetes mellitus, *BMJ*, 1987, 294, 1651-1654.
4. Ionescu-Tîrgovişte C., *Diabetologie modernă*, Ed. Tehnică, Bucureşti 1997, 267-294.
5. Hutchinson A.S., O'Reilly D.St.J., MacCuish A.C., Albumin excretion rate, albumin concentration and albumin/creatinine ratio compared for screening diabetics for slight albuminuria, *Clin Chem*, 1988, 34, 2019-2021.
6. Kingswood J.C., Banks R.A., Tribe C.R., Renal biopsy in the elderly: clinico-pathological correlation in 143 patients, *Clin Nephrol*, 1984, 22, 115-117.
7. Kofoed-Enevoldsen A., Borch-Johnsen K., Kreiner S., Nerup J., Deckert T., Declining incidence of persistent proteinuria in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients in Denmark, *Diabetes*, 1987, 36, 205-209.
8. Krolewski A.S., Warram J.H., Chriestlieb A.R., Busick E.J., Kahn C.R., The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes, *Am J Med*, 1985, 78, 785-794.
9. Mogensen C.E., La microalbuminurie, *Am J Med*, 1997, 40, 43-48.
10. Moorthy A.W., Zimmermann S.W., Renal disease in the elderly: clinico-pathological analysis of renal disease in 115 ederly patients, *Clin Nephrol*, 1980, 14: 223-225.

11. Myers B.D., Nelson R.G., Williams G.W., Bennettt P.H., Hardy S.A., Berg R.L., Loon N., Knowler W.C., Mitch W.E., For the Diabetic Renal Disease Study. Glomerular function in Pima Indians with noninsulin-dependent diabetes mellitus of recent onset, *J Clin Invest*, 1991, 88, 524-530.
12. Romoşan I, Voiculescu M, Golea O., *Sindromul nefrotic*, Ed. Academiei Române, Bucureşti, 1992, 99-130, 187-195.
13. Torres V.E., Donaldio J.V., Clinical aspects of the nephrotic syndrome in systemic diseases, in: *The nefrotic syndrome*, eds. Cameron J.S., Glassock R.J., Ed. New York, Basel, 1988, 555-562.
14. Ursea N., sub red., *Actualităţi în nefrologie*, Ed. Fundaţiei „România de Mâine", Bucureşti, 2000, 41-78, 255-274.
15. WHO (Europe) and International Diabetes Federation (Europe), The St. Vincent Declaration, *Diabetic Med*, 1990, 7, 360.
16. *** American Diabetes Association, Standards of medical care for patients with diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 1997, 20 (suppl 1), S_5.
17. *** Preventing Progression of Diabetic Nephropathy, *Hosp Med*, 1999, 35 (2), 44-52.

NOUTATE

ACTIVITATEA FIZICĂ ŞI MARCHERII INFLAMAŢIEI LA VÂRSTNICI

Activitatea fizică este asociată cu un risc scăzut de boală cardiacă, iar dezvoltarea plăcii aterosclerotice este asociată cu inflamaţia. Autorii au investigat corelaţia dintre activitatea fizică şi marcherii inflamaţiei, studiul fiind realizat pe subiecţi vârstnici, aparent sănătoşi. Datele au fost obţinute în perioada 1989-1990 şi 1992-1993, pe o cohortă de 5888 de bărbaţi şi femei în vârstă de peste 65 de ani. Au fost cercetate concentraţiile serice ale proteinei C reactive (CRP), fibrinogenului, activitatea factorului VIII, numărul de leucocite şi albumina, rezultatele fiind comparate între diversele grupe sistematizate după intensitatea activităţii fizice. Comparativ cu persoanele având un nivel de activitate inferior, subiecţii cu activitate fizică intensă au prezentat 19%, 6%, 4% şi, respectiv, 3% concentraţii scăzute de CRP, număr de leucocite, fibrinogen si, respectiv, nivelul factorului VIII (după corecţiile pentru sex, vârstă, rasă, prezenţa bolilor cardiovasculare, fumat, indice de masă corporală, diabet zaharat şi hipertensiune arterială). Modelele de regresie multivariată au sugerat că asocierea unor nivele mai ridicate de activitate fizică cu nivele mai scăzute ale marcherilor inflamaţiei poate fi influenţată de indicele de masă corporală şi glicemie. Conform studiului, s-a constatat existenţa unei asocieri între activitatea fizică şi marcherii luaţi în consideraţie, cu excepţia albuminemiei. Autorii ajung la concluzia că un exerciţiu fizic mai intens generează fenomene inflamatorii de intensitate mai redusă, studii ulterioare de tip prospectiv fiind necesare pentru a verifica această ipoteză. (Geffken D., Cushman M., Burke G. et al., Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population, *Am J Epidemiol*, 2001, 153, 242-250)

Alina-Mihaela Manole

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

INFLUENŢA GREUTĂŢII ASUPRA FUNCŢIEI AXULUI OVARIAN

Veronica Mocanu*, Veronica Colev Luca*, Anca-Roxana Stoica*, E. Zbranca**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
*Disciplina de Fiziopatologie
**Disciplina de Endocrinologie

THE INFLUENCE OF BODY WEIGHT UPON THE FUNCTION OF OVARIAN AXIS (Abstract): The relationship between the body weight and the function of hypothalamo-pituitary-ovarian axis was longtime studied. Frisch and Ravell (1971) have proposed the hypothesis that the onset of menarche is strong related to the achievment of a critical body weight. These authors observed that, despite the decrease in the last 120 years of the menarche age from 16.5 to 12.5 year-old, the body weight at which the menarche appears remains unchanged, 47.5 ± 0.5 Kg. Many studies show the importance of both, body weight and fat mass percentage, in the appearance of menarche at puberty, or in the restoration of menses after the weight loss amenorrhea. Primary or secondary underweight amenorrhea can be associated to an eating disorder (anorexia nervosa, bulimia nervosa, or the alternation of these to clinical conditions), to severe exercise (athlets, gymnasts, dancers) or to malnutrition. The connected signal between metabolic status and reproductive function may be represented by the substances like: insulin, amino acids, IGFPB-I, leptin. The low levels of leptin were found in underweight female with oligo or amenorrhea. By the other hand, obesity is not a primary factor causing chronic anovulation. However, obesity may aggravate an already existing subtle defect in some women and result in amenorrhea. **Key words**: OVARIAN AXIS, AMENORRHEA, WEIGHT, EATING DISORDERS, OBESITY

INTRODUCERE

Relaţia dintre greutate şi funcţia axului hipotalamo-hipofizo-ovarian a fost îndelung studiată. Astfel, Frisch şi Ravell (9) au propus ipoteza că debutul menarhei este legat de atingerea unei greutăţi corporale critice. Aceşti autori au constatat că, deşi vârsta menarhei a scăzut în ultimii 125 de ani de la 16,5 la 12,5 ani, greutatea la care apare menarha rămâne neschimbată 47, 8 ± 0,5 kg. Ei au sugerat că această greutate este cuplată cu schimbările în rata metabolică şi este asociată cu o scădere a sensibilităţii axului hipotalamo-hipofizar la steroizii circulanţi. Pe de altă parte, în cazurile de amenoree secundară datorită pierderii în greutate, este necesar pentru reapariţia menstrelor ca 22% din greutatea corporala să fie reprezentat de masa grasă, ceea ce la adolescentele de peste 16 ani corespunde cu o greutate corporală cu 10% mai mare decât cea necesară pentru apariţie. Aceste cercetări evidenţiaza atât importanţa greutăţii corporale, cât şi a procentului de masă grasă în apariţia menstrelor la pubertate sau în reapariţia menstrelor dupa o pierdere în greutate.

Apariţia amenoreei, primare sau secundare, ca urmare a denutriţiei poate fi asociată cu o tulburare a comportamentului alimentar (anorexie nervoasă, bulimie nervoasă sau alternanţa celor două entităţi clinice), cu exerciţiul fizic intens (atlete, gimnaste, dansatoare) sau cu malnutriţia.

Modificările hormonale observate la femeile obeze amenoreice sugerează că obezitatea nu este un factor primar care să genereze anovulaţia cronică. Totuşi, obezitatea poate agrava un defect deja existent la unele femei, ceea ce conduce la apariţia amenoreei.

DENUTRIŢIA ŞI AMENOREEA

Tulburările de comportament alimentar

În anorexia nervoasă (AN), o tulburare a comportamentului alimentar manifestată prin teama excesivă de a nu deveni obeze şi reducerea drastică a aportului alimentar, pacientele prezintă amenoree, caracteristică care este inclusă în criteriile DSM IV de definire a acestei afecţiuni. În studiile efectuate la pacientele cu AN, în mod constant, greutatea corporală s-a dovedit a fi sub greutatea minimă corespunzătoare vârstei, necesară restaurării ciclului menstrual (4). Totuşi, la 50-75% din pacientele cu AN, amenoreea precede semnificativ pierderea în greutate (12) şi amenoreea poate persista în ciuda atingerii unei greutaţi critice (8). La pacientele anorexice care rămân amenoreice chiar şi după refacerea ponderală s-a pus în evidenţă un comportament tipic pentru AN, cu excepţia greutăţii (8). Cercetarea femeilor cu AN şi a celor care au toate simptomele acestei boli cu excepţia amenoreei a subliniat similitudinea dintre cele două grupuri în ceea ce priveşte parametrii demografici, comorbiditatea psihiatrică şi istoricul familial, ceea ce exclude importanţa amenoreei în diagnosticarea AN (11). Astfel, în AN, deşi denutriţia poate accentua dereglarea axului hipotalamo-hipofizo-ovarian, ea nu este factorul unic şi/sau primordial care duce la amenoree.

În bulimia nervoasă (BN) pierderea menstrelor a fost observată la pierderi în greutate de 5% din greutatea corporală standard (6). Procentul iniţial din greutatea ideală a fost 97±18 la subiectele care şi-au pierdut menstrele, dar nu a fost semnificativ diferit faţă de 101,8±19 la cele care au continuat să aibă menstre. Nu a existat o asociere semnificativă a pierderii menstrelor cu tulburările depresive majore, bolile afective, tulburările de personalitate, tulburările de anxietate sau tulburările provocate de abuzul de droguri.

Selzer et al. (20) au studiat relaţia dintre amenoree şi indicele de masă corporală (IMC). Autorii nu au găsit o corelaţie semnificativă între amenoree şi IMC, dar 40% dintre pacientele amenoreice au declarat înfometare şi folosirea purgativelor, dintre acestea multe fiind obeze. Aceste constatări sugerează că amenoreea secundară se poate dezvolta şi la persoane cu greutate normală sau supraponderale care recurg la o dezorganizare a alimentaţiei prin practici de controlare a greutăţii.

Importanţa greutăţii şi a compoziţiei corporale asupra funcţiei axului gonadotrop a fost evaluată prin compararea a două loturi de paciente subponderale, amenoreice şi eumenoreice. Grupul de paciente denutrite amenoreice a cuprins femei cu anorexie nervoasă (AN), iar grupul de paciente subponderale eumenoreice a inclus paciente cu greutate mică constituţională, cu diagnosticul de sindrom hipoanabolic (17). Deoarece între cele două grupuri studiate nu au existat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte cantitatea de masă grasă, ci numai în ceea ce priveşte cantitatea de masă slabă, este posibil ca acest parametru al compoziţiei corporale să fie decisiv pentru apariţia şi menţinerea menstrelor.

EXERCIŢIUL FIZIC

Combinaţia dintre exerciţiile fizice intense şi scăderea semnificativă în greutate poate fi asociată cu incidenţa crescută a disfuncţiilor menstruale la atlete.

Studierea modificărilor nutriţionale şi endocrin-metabolice la atletele amenoreice şi eumenoreice a evidenţiat că sportivele amenoreice prezintă un status hipometabolic, incluzând scăderea temperaturii bazale, reducerea nivelelor plasmatice de glucoza şi GH-binding protein, scăderea raportului IGF I/IGFBP1, accelerarea frecvenţei pulsurilor de GH şi creşterea nivelelor de GH între pulsuri. De asemenea, la atletele amenoreice s-a observat o creşterea a sensibilităţii la insulină, scăderea insulinei circulante şi o reducere a efectului hipoglicemiant al IGF I, împreună cu creşterea concentraţiei de cortizol (14). Efectul dietei şi al reducerii programului de antrenament au fost urmărite la atletele amenoreice şi eumenoreice (7). La sportivele amenoreice, balanţa energetică a trecut de la negativă la pozitivă, grăsimile au crescut, LH a crescut rapid, iar cortizolul a scăzut. În comparaţie, la atletele eumenoreice s-a observat o uşoară scădere a masei grase şi LH, absenţa modificărilor cortizolului. Deci, atletele eumenoreice au o capacitate mai bună de a-şi menţine homeostazia ponderală în condiţiile creşterii aportului caloric. Aceste cercetări sugerează că menţinerea unei greutăţi critice este esenţială pentru buna funcţionare a gonadostatului, dar că această greutate critică se poate situa mult sub greutatea ideală.

MALNUTRIŢIA

Riley (19) 1994) a constatat că, în ţările mai puţin dezvoltate (Bangladesh), malnutriţia este răspândită şi suficient de severă pentru a întârzia creşterea adolescentelor şi pentru a ridică vârstă medie a menarhei cu 2-3 ani în comparaţie cu ţările dezvoltate. În acest context, au fost făcute observaţii importante privind legătura dintre statusul nutriţional, dezvoltarea adolescentelor şi reproducere. În primul rând, denutriţia întârzie creşterea şi maturarea reproductivă ; în plus, greutatea corporală pare să aibe un efect independent asupra vârstei căsătoriei şi are un efect net asupra menarhei.

DENUTRIŢIA ŞI LEPTINA

Leptina este produsul proteic al genei obezităţii (ob gene). A fost demonstrat că leptina se corelează semnificativ la oameni cu indicele de masă corporală. Leptina poate servi ca un indice metabolic în activarea neuronală a eliberării de hormon eliberator de gonadotrofine (GnRH) la sfârşitul perioadei prepubertale. Concentraţia de leptină este mai mare la fetele pubere decât la băieţii prepuberi şi există supoziţia că dimorfismul sexual ar putea fi stabilit în perioada prepubertară sau chiar în faza de dezvoltare precoce. Acest dimorfism ar putea fi explicat prin acţiunea supresivă a androgenilor asupra leptinei. Diferenţa de masă slabă dintre cele două sexe ar putea contribui, de asemenea, la explicarea concentraţiei mari de leptină la femei, comparativ cu bărbaţii. A fost sugerat că o scădere a masei slabe, independentă de modificările masei grase, ar creşte leptina prin creşterea producerii celulare de leptină. Astfel, variaţiile leptinei serice ar putea să reflecte compoziţia corporală totală mai degrabă decât cantitatea de ţesut adipos. Concentraţiile leptinei fluctuează în concordanţă cu fazele ciclului menstrual. Creşterea nivelelor de leptină au fost asociate cu iniţierea pubertăţii la animale şi oameni, iar nivelele normale de leptină sunt necesare pentru menţinerea ciclului menstrual şi a funcţiei reproductive. Există dovezi că leptina joacă un rol important în funcţia reproductivă şi nivele joase ale leptinei se asociază cu amenoreea.

Scăderea nivelelor leptinei a fost găsită la femeile denutrite la vârsta reproductivă, prezentând în principal oligo- sau amonoree. Kopp et al. (13), studiind nivelele leptinei la femeile denutrite cu amenoree, au observat corelaţii între nivele de leptină şi cele ale FSH, LH şi estradiolului. Este evident ca un nivel critic de leptină este necesar pentru menţinerea menstruaţiei. Nivelele de leptină au fost găsite semnificativ mai scăzute (7,1 ± 3,0 vs. 10,6 ± 4,9 microgram/l ; p = 0,005) la pacientele cu amenoree hipotalamică (IMC = 20,6±1,3 kg/m^2) decât la grupul de control (IMC = 21,1±1,5 kg/m^2)(16). Procentul din greutatea corporală ideală (94,9 ± 5% vs. 96,3 ± 6,3%) şi masa grasă (14,2 ± 3,6 vs. 15,5 ± 2,9 kg, determinată prin absorbţiometrie duală) nu au fost semnificativ diferite între cele două loturi. Aportul total de calorii (1768 ± 335 vs. 2215 ± 571 cal/zi ; $p = 0,003$), ingestia de grăsimi (333 ± 144 vs. 639 ± 261 cal/zi ; $p < 0,0001$) şi nivelele insulinei (5,6 ± 1,2 vs. 7,4 ± 3,2 microU/ml ; $p = 0,015$) au fost mai scăzute la femeile cu amenoree hipotalamică decît la lotul eumenoreic. Aceste rezultate demonstrează hipoleptinemia indiferent de masa grasă, la femeile cu amenoree hipotalamică.

DENUTRIŢIA ŞI EUMENOREEA

Constituţia

Bale et al. (2) au luat în studiu trei grupe de femei, alergătoare, gimnaste şi anorexice, de vârstă apropiată, şi au comparat înălţimea, greutatea, masă slabă, debutul menstruaţiei şi incidentele de amenoree. În comparaţie cu parametri normali pentru fetele de aceiaşi vârstă, acestea erau mai scunde, mai slabe, aveau grăsimile şi masa slabă mai reduse. Pe de altă parte, Balam (1) a observat că statura mică reprezintă un răspuns adaptativ mai bun la scăderea aportului alimentar, permitând menţinerea unei greutăţi corporale adecvate în condiţii de stres nutriţional.

SETPOINT-UL HIPOTALAMIC

Norgan (18), într-un studiu asupra unui grup de aborigene australiene, a constatat că indicele de masă corporală era scăzut fără compromiterea stării de sănatate şi, paradoxal, ţesutul celular subcutanat era crescut. Levine (15) a raportat un caz de disfuncţie hipotalamică acompaniată de reducerea voită a greutăţii la o pacientă a cărei greutate corporală nu a scăzut niciodată sub greutatea ideală şi la care funcţia hipotalamică s-a ameliorat în urma câştigului în greutate. Aceaste observaţii sugerează că setpoint-ul hipotalamic pentru o funcţie hipotalamică normală poate depăşi greutatea ideală pentru unele paciente.

OBEZITATEA ŞI AMENOREEA

La femeile obeze cu amenoree, concentraţiile medii ale globulinei de legare a hormonilor sexuali (SHBG) au fost găsite puternic scăzute, iar cele ale testosteronului, delta-4-androstendionului, estronei şi testosteronului liber au fost găsite semnificativ crescute, comparativ cu pacientele obeze eumenoreice (22). Concentraţiile medii pe 24 ore ale LH tind să fie mai mari şi cele ale FSH mai mici la grupul de paciente obeze amenoreice faţă de cele eumenoreice, dar nu sunt semnificativ diferite între cele două loturi. Frecvenţa medie a pulsurilor de LH a fost semnificativ mai mare la pacientele obeze amenoreice faţă de cele eumenoreice ($p < 0,05$). Valorile medii pe 24 ore ale prolactinei şi cortizolului au fost mai reduse la femeile obeze cu amenoree faţă de cele cu ciclu menstrual normal. Modificările hormonale observate la femeile obeze amenoreice sugerează că obezitatea nu este un factor primar care să genereze anovulaţia cronică. Totuşi, obezitatea poate agrava un defect deja existent la unele femei, ceea ce conduce la apariţia amenoreei.

Semnalul de legătură dintre statusul metabolic şi funcţia reproductivă ar putea fi reprezentat de substanţe cum ar fi : insulina, aminoacizii, IGFPB-I ; leptina. S-a sugerat că relaţiile complexe dintre leptină şi alţi hormoni, cum ar fi insulina, pot avea importanţă fiziopatologică în unele tulburări enigmatice ale sistemului reproductiv cum ar fi sindromul ovarului polichistic. Există o strânsă corelaţie între leptinemie şi insulinemie sugerând că expresia genei ob/ob ar fi mediată de insulină. Atât nivelele de insulină, cât şi cele de leptină sunt suprimate în timpul restricţiei alimentare şi cresc odată cu realimentarea.

Nivelele de leptină au fost studiate la pacientele obeze amenoreice (sindromul ovarelor polichistice) şi eumenoreice (21). Nivelele de leptină au fost puternic corelate cu indicele de masă corporală (IMC), dar nu au existat diferenţe privind leptina între cele două loturi. Rezultatele indică că nivelele de leptină circulantă la femeile cu cicluri menstruale normale şi cele cu disfuncţii ovariene nu par să fie în mod primar implicate în reglarea funcţiei ovariene.

Deşi rolul glucocorticoizilor în reglarea leptinei la oameni este încă neclar, pacienţii cu obezitate centrală au frecvent o creştere a secreţiei de cortizol, acompaniată de o scădere a hormonului de creştere şi a hormonilor sexuali. Această combinaţie de anomalii hormonale afectează atât distribuţia ţesutului adipos, cât şi dezvoltarea insulinorezistenţei. Mai multe studii au evidenţiat că o perioadă prelungită de stimulare a axului hipotalamo-hipofizo-adrenal se asociază cu o diminuarea funcţiei de feed-back şi o inhibare a hormonilor de creştere şi sexuali. De asemenea, s-a observat o activare concomitentă a sistemului nervos simpatic. Efectul net al acestei cascade de perturbări neuro-endocrine va fi rezistenţa la insulină, precum şi acumularea viscerală de grăsimi. Acestea sunt efecte ale cortizolului în combinaţie cu scăderea secreţiei de hormoni de creştere şi sexuali, pe când o secreţie normală a acestora ar antagoniza efectele cortizolului (3). Cortizolul seric creşte semnificativ în timpul stresului la pacientele obeze amenoreice (sindromul ovarelor polichistice), comparativ cu grupul de control (10). Aceste date sugerează că pacientele obeze amenoreice au un răspuns la stres mai puternic decât normal, ceea ce poate să explice afectarea axului gonadal.

Scăderea în greutate la pacientele cu obezitate a condus la efecte controversate aupra secreţiei de gonadotropine. Butzow et al. (5) au studiat valorile LH şi FSH în urina nocturnă, în timpul perioadei foliculare, înainte şi după pierderea în greutate la paciente infertile cu obezitate severă (IMC = 37,1 ± 3,3 kg/m^2). Datele obţinute sugerează că reducerea în greutate, printr-o dietă săracă în calorii, determină o scădere a LH urinar nocturn, reducerea raportului LH/FSH şi predominanţa FSH, ceea ce favorizează foliculogeneza. Scăderea concentraţiilor de LH este invers corelată cu severitatea rezistenţei la insulină şi este posibil ca această scădere în secreţia de LH odată cu reducerea în greutate să fie mai mult dependentă de nivelele absolute ale sensibilităţii la insulină decât cu gradul de adipozitate.

CONCLUZII

Deşi studiată de mult timp, influenţa greutăţii asupra bunei funcţionări a axului ovarian nu este încă pe deplin elucidată. În denutriţie, scăderea sub valoarea unei greutăţi critice pare să fie responsabilă de dereglarea axului gonadal, deşi există şi excepţii. Astfel, recuperarea ponderală nu este întotdeauna asociată cu revenirea menstrelor în anorexia nervoasă, ceea ce sugerează importanţa statusului psihic în aceste cazuri. Pe de altă parte, există femei subponderale care îşi menţin ciclurile menstruale şi funcţia reproductivă normale. Acest fapt sugerează o adaptare a setpoint-ului hipotalamic la o greutate mai mică. În obezitate, modificările hormonale asociate, cum ar fi hipercortizolismul, hiperleptinemia şi scăderea sensibilităţii la insulină, mai degrabă decât creşterea adipozităţii, par a fi responsabile de dereglarea axului ovarian.

BIBLIOGRAFIE

1. Balam G., Gurri F., A physiological adaptation to undernutrition, *Ann Human Biol*, 1994, 21 (5), 483-489.
2. Bale P., Doust J., Dowson D., Gymnast, distance runners, anorexics body composition and menstrual status, *J Sports Med Physical Fitness*, 1996, 36 (1), 49-53.

3. Bjorntorp P., Rosmond R., Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, 24, Suppl 2, S80-85.
4. Boyar R.M., Katz J., Finkelstein J.W, Kapen S., Weiner H., Wetzman E.D., Hellman L., Anorexia nervosa - immaturity of the 24 hour luteinizing hormone secretion pattern, *N Engl J Med*, 1974, 291, 861-869.
5. Butzow T.L., Lehtovirta M., Siegberg R., Hovatta O., Koistinen R., Seppala M., Apter D., The decrease in luteinizing hormone secretion in response to weight reduction is inversely related to the severity of insulin resistance in overweight women, *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 (9), 3271-3275.
6. Copeland P.M., Sacks N.R., Herzog D.B., Longitudinal follow-up amenorrhea in eating disorders, *Psychosomatic Med*, 1995, 57 (2), 121-126.
7. Dueck C.A., Matt K.S., Manore M.M., Skinner J.S., Treatment of athletic amenorrhea with diet and training intervention program, Int J Sport Nutr, 1996, 6 (1), 24-40.
8. Falk J.R., Halm K.A., Amenorrhea in anorexia nervosa. Examination of the critical body weight hypothesis, *Bio Psychiatry*, 1982, 17, 799-806.
9. Frisch R.E., Revell R., Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescents events, *Science*, 1971, 169, 397-398.
10. Gallinelli A., Matteo M.L., Volpe A., Facchinetti F., Autonomic and neuroendocrine responses to stress in patients with functional hypothalamic secondary amenorrhea, *Fertil Steril*, 2000, 73 (4), 812-816.
11. Garfinkel P.E., Lin E., Goering P., Spegg C., Goldbloom D., Kennedy S., Kaplan A.S., Woodside D.B., Should amenorrhe be necessary for the diagnosis of anorexia nervosa?, *Br J Psych*, 1996, 168 (4), 500-506.
12. Halmi K.M., Anorexia nervosa: demographic and clinical features in 94 cases, *Psychosomatic Med*, 1974, 36, 18-26.
13. Kopp W., Blum W.F., von Prittwitz S., Ziegler A., Lubbert H., Emons G., Herzog W., Herpertz S., Deter H.C., Remschmidt H., Hebebrand J., Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females, *Mol Psychiatry*, 1997, 2 (4), 335-340.
14. Laughlin G.A., Yen S.S., Nutritional and endocrine - metabolic aberrations in amenorrheic athlets, *J Clin Endocrinology Metab*, 1996, 81 (12), 4301-4309.
15. Levine A.H., Pomeroy J.C., Wilson T.A., Hypothalamic dysfunction at ideal body weight simulating anorexia nervosa, *J Ped Endocrinol*, 1994, 7 (4), 357-360.
16. Miller K.K., Parulekar M.S., Schoenfeld E., Anderson E., Hubbard J., Klibanski A., Grinspoon S.K., Decreased leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea: the effects of body composition and nutritional intake, *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83 (7), 2309-2312.
17. Mocanu V., Colev V., Vulpoi C., Stoica A.R., Mironovici D., Railean R., Zbranca E., La composition corporelle aux patientes sous-ponderales amenorrheiques et eumenorrheiques, *Rev Med Chir*, 2000, 104, 2, 75-80.
18. Norgan N.G., Interpretation of low body mass indices: Australian aborigens, *Am J Physical Anthr*, 1994, 94 (2), 229-237.
19. Riley A.P., Determination of adolescent fertility and its consequences for maternal health, with special reference to rural Bangladesh, *Ann N Y Acad Sci*, 1994, 709, 86-100.
20. Selzer R., Caust J., Hibbert M., Bowes G., Patton G., The association between secondary amenorrhea and common eating disordered weight control practices in an adolescent population, *J Adoles Health*, 1996, 19 (1), 56-61.
21. Takeuchi T., Tsutsumi O., Basal leptin concentrations in women with normal and dysfunctional ovarian conditions, *Int J Gynaecol Obstet*, 2000, 69 (2), 127-133.
22. Zhang Y.W., Stern B., Rebar R.W., Endocrine comparison of obese menstruating and amenorrheic women, *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, 58 (6), 1077-1083.

CANCERUL RENAL - DILEMA OPŢIUNILOR TERAPEUTICE !

L. Miron, Ligia Ciornea
Universitatea de Medicina si Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Oncologie Medicală şi Radioterapie

RENAL CANCER: THERAPEUTICAL DILEMA! (Abstract): Renal cell carcinoma constitutes 3% of all adult malignancies. Surgical resection remains the cornerstone of management for localised renal cell carcinoma. No effective postsurgical adjuvant therapy has been established for patients with locally advanced disease who are a high risk for recurrence. The effective treatment of metastatic kidney cancer remains a challenge. Despite extensive investigations with different treatment modalities, metastatic renal cell carcinoma remains high resistant to systemic therapy. Combination chemotherapy alone or in combination with cytokine, is a very little use. Small numbers of patients' exhibits complete or partial responses to interferon and / or interleukin-2, but most patients do not respond and few survive over the long term. New immunologic approaches to the treatment of both advanced and high-risk postsurgical disease are focusing on novel vaccine therapies to target both renal epithelial and vascular antigens. **Key words**: RENAL CANCER TREATMENT

Cancerul renal (CR) este puţin frecvent, reprezentând aproximativ 3% din cancerele adultului (3). Incidenţa CR a crescut în ultimii ani şi datorită metodelor moderne de depistare şi diagnostic, în special prin detecţia incidentală a unei mase tumorale abdominale cu ajutorul examenului ecografic sau computer tomografiei (CT) la pacienţii asimptomatici (10). În România, CR prezintă o incidenţă de 2,27%ooo la sexul feminin (locul 18 între celelalte neoplazii) şi de 2,58%ooo la sexul masculin (locul 18) în 1995. Cu excepţia pacienţilor asimptomatici, CR se caracterizează prin simptome adesea fruste, nespecifice: de la hematuria microscopică până la dureri abdominale sau masă tumorală voluminoasă în flanc (10). CR al adultului, cunoscut şi sub numele de *hipernefrom* sau tumora Grawitz, poate fi adesea vindecat dacă este diagnosticat şi tratat în faza localizată renal sau în apropierea ţesuturilor din jur. Histologic, majoritatea tumorilor sunt *cu celule clare*, la care se adaugă şi alte tipuri: *papilar, cromofobic, oncocitic, tumori ale tubilor* colectori (2). Supravieţuirea la 5 ani în CR este de aproximativ 40%, majoritatea pacienţilor fiind diagnosticaţi în stadii relativ limitate de boală sau când chirurgia poate fi utilizată ca opţiune terapeutică principală (3).

Factorii etiologici implicaţi în CR sunt: fumul de ţigară, obezitatea (în special la femei), hipertensiunea arterială şi expunerea la cadmiu (2).

CR este unul dintre puţinele cancere în care sunt documentate regresii spontane ale tumorii, dar acestea sunt foarte rare şi nu durează mult timp, supravieţuirea pe termen lung fiind redusă. O analiză prospectivă recentă pe 73 de pacienţi cu tumori renale avansate indică o regresie spontană obiectivată la 5 pacienţi (7%) cu sau fără terapie anterioară (6).

Recent, în cancerele renale avansate (studiu pe 670 de pacienţi), o analiză multivariată a identificat 5 factori preterapeutici asociaţi cu o supravieţuire mai scăzută: status-ul de performanţă scăzut (IK< 80%), valori crescute ale lactic dehidrogenazei serice (LDH >1,5 ori valorile normale), nivele scăzute de hemoglobină, prezenţa hipercalcemiei (> 10 mg/dl) şi absenţa nefrectomiei prealabile. Media de supravieţuire la pacienţii cu 0 factori de risc este de 20 de luni, de 10 luni la pacienţii cu 1-2 factori prognostici prezenţi şi de 4 luni la cei cu 3 sau mai mulţi factori prognostici prezenţi (4).

FORMELE EREDITARE DE CANCER RENAL

CR se aseamănă cu retinoblastomul sau cu cancerul de colon, prezentând forme sporadice familiale. Se estimează că aproximativ 4% din toate tumorile renale sunt ereditare. Sunt patru tipuri principale de tumori renale ereditare: cu celule clare, papilar, asociat cu boala Hippel Lindau şi *oncocitom* asociat cu sindrom Bird - Hogg - Dube. Cancerele renale tip familial sunt: multifocale, bilaterale; survin la vârstele tinere, sugerând predispoziţia genetică a acestora (2).

Recent, noile studii au indentificat mutaţiile care au loc la nivelul genelor din boala von Hippel Lindau (VHL) asociată cu forme sporadice de cancer renal.

Gena *VHL* funcţionează ca o genă supresoare şi restaurarea variantei mutante determină substanţe ce pot avea un rol inhibitor în dezvoltarea cancerului renal. Produşii genei alterate stimulează factorii de creştere (ex. VEGF- factorul de creştere vascular endotelial). *Mapping*-ul genetic a arătat modificări pe un *locus* de pe cromozomul 3. Modificările genetice din varianta papilară sunt localizate pe cromozomul 7q13, iar gena poartă denumirea *Met*. Toate acestea pot ajuta în viitor la îmbunătăţirea metodelor de diagnostic şi tratament în CR (2).

TRATAMENTUL CANCERULUI RENAL

Aproximativ 45% din pacienţi se prezintă la momentul diagnosticului ca boală localizată şi beneficiază de tratament chirurgical (8). Tehnica chirurgicală clasică include: nefrectomia radicală, cu excizia grăsimii perirenale şi a glandei suprarenale homolaterale.

TRATAMENTUL CHIMIOTERAPIC

Tratamentul chimioterapic sistemic este relativ dezamăgitor în cancerul renal; Yagoda şi colaboratorii au revizuit toate *trialurile* cu acest tip de tratament din 1983 până in 1993, rezultând o supravieţuire generala de 6,8% in cele 83 de trialuri studiate, ce au cuprins un număr de 4542 de pacienţi (9).

Chimioterapia cu Vinblastina este ineficace, cu răspunsuri terapeutice de 3% în cele mai recente trialuri; folosirea fluoropirimidinelor, fluoxouridina sau 5 fluorouracilul (5-FU) s-a dovedit ceva mai eficace, având un răspuns de până la 13%. Folosirea asociaţiei 5-FU şi Gemcitabină (Gemzar) a determinat rezultate la 5-10%, remisiunile fiind de scurtă durată (8).

IMUNOTERAPIA

Cancerul renal face parte dintre acelea recunoscute de sistemul imun, iar studiile de laborator au relevat capacitatea acestuia de a media regresia tumorală.

Identificarea antigenelor recunoscute de limfocitul T au făcut progrese considerabile în ultimii 5 ani. Carcinomul renal exprimă antigene asociate tumorale specifice liniei T precum: HER-2/ *neu*, MAGE 3, MUCI, PRAME şi RAGE (1).

INTERFERONII

Interferonii (IFN) au fost descoperiţi în anul 1950 demonstrând activitate imună antivirală, antiproliferativă (rezultată din inhibiţia sintezei proteinelor) şi imunomodulatoare. Interferonul a (IFNa) a fost testat în multiple studii de faza III, în cancerul renal metastatic, folosindu-se doze şi administrări diverse (8). De exemplu, în administrări zilnice (câte 5-20 MUI (milioane UI) s.c.), rata răspunsurilor a fost de 10-15%. Aproximativ 1% din pacienţii cu CR metastatic au prezentat răspunsuri complete, iar rate de răspuns mai ridicate (aproximativ 30%) au fost observate numai la pacienţii cu nefrectomie prealabilă sau cu boală metastatică limitată la plămâni. Dozele de IFNa sunt cuprinse între 6-20 MUI de 3 ori pe săptămână. Răspunsurile în majoritatea cazurilor, sunt rareori durabile sau complete. Studiile randomizate au arătat o creştere a supravieţuirii de la 2 la 7 luni în tratamentele cu IFN. Reacţiile adverse ale IFN sunt: sindromul *flue-like* (astenie, febră, supresie medulară, modificări ale funcţiei hepatice enzimatice, manifestări neuropsihice). Toxicitatea este dependentă de doză, iar reducerea dozelor poate determina o ameliorare a efectelor secundare. Combinarea IFNa cu chimioterapia nu numai că nu aduce nici un beneficiu în termenii supravieţuirii medii şi a intervalului liber de boală dar determină şi o accentuarea toxicităţii (2).

Noi studii au inclus evaluarea răspunsului la terapia cu alte subtipuri de IFN α - pegilat - PEF Intron. Această ultimă formă de IFN pare să amelioreze, dar nu semnificativ, rata de răspunsuri precum şi toxicitatea (3).

IFN α - o altă varietate de interferoni, are aceleaşi proprietăţii ca şi IFN α, imunomodulator, antiviral, antiproliferativ dar diferă de ceilalţi interferoni fiind secretaţi în principal de limfocitele T şi natural killer (NK) şi are acţiune predominantă asupra activării macrofagelor şi răspunsului T citotoxic (9).

INTERLEUKINA 2

Interleukina 2 (rIL-2) este o citokină cu efecte antitumorale prin activarea limfocitelor fără acţiune antiproliferativă. Studiile iniţiale efectuate la National Cancer Institute (NCI) din USA au determinat rate de răspuns de până la 30% din cazuri; ulterior, alte studii au fost dezamăgitoare, cu rate de răspuns de 15% cu răspunsuri complete de 3-5% şi câteva din acestea durabile (8).

Efectele secundare cele mai întâlnite sunt edemele care trebuie monitorizate atent, de aceea, acest tip de terapie trebuie administrat numai în centre cu experienţă.

Interleukina rIL-2 a fost administrată în diverse moduri şi doze; administrarea intra-venoasă (i.v.) nu indică o modificare a ratele de răspuns obţinute (6). Calea de administrare subcutană pare să prezinte cele mai puţine efecte secundare (15). În ceea ce priveşte dozele mici administrate pe cale i.v., studiile actuale urmează să precizeze dacă influenţează sau nu rata de răspuns.

TERAPII COMBINATE

Cea mai studiată combinaţie de citokine a fost aceea dintre IFN şi rIL-2. Ratele de răspuns obiectivate sunt mai mari decât în cadrul monoterapiei cu IL-2 şi cu IFNa (răspunsuri de 18,6% vs 6,5 vs. 7,5) . În schimb, ratele de supravieţuire sunt similare, iar toxicitatea mult mai accentuată după terapia combinată (1).

Asocierea 5-FU la imunoterapia combinată IL-2 cu IFN nu a adus beneficii majore fata de monoterapia cu rIL-2. In prezent sunt în curs de desfăşurare în Europa, două astfel de studii randomizate. Rezultatele definitive ale unuia dintre acestea nu indică nici un beneficiu al asocierii rIL-2 şi rIFN, cu sau fără 5-FU în termenii ratei de răspuns (8%) şi a supravieţuirii generale, iar toxicitatea este substanţială (7). Rezultatele asocierii citokinelor pe cale subcutană sunt dezamăgitoare. Limfocitele infiltrante tumoral (TIL), izolate din tumori autologe asociate cu IL-2 singură sau cu IFNa, nu au indicat o eficacitate clinică în studiile randomizate. Limfocitele killer activate (LAK) asociate IL-2 nu aduc un beneficiu clinic, în ciuda unor aparente răspunsuri clinice crescute (30%)(5).

TERAPIA CU ANTICORPI MONOCLONALI

De mai mulţi ani, anticorpul monoclonal anti- G 250 (împotriva unui antigen ce părea specific în carcinomul renal) a fost un subiect de studiu în cancerul renal.

Când este combinat cu un radioizotop (I 131) poate induce rare răspunsuri parţiale ; o variantă himerică anti-G250 este în curs de investigaţie în studii clinice.

HER 2/*neu*, un binecunoscut membru al familiei factorilor de creştere epidermal, mult studiat în cancerul mamar, este prezent şi supraexprimat în multe din cazurile de carcinom renal. Astfel, se preconizează terapia cu Transtuzumab (Herceptin), anticorp monoclonal ţintit împotriva HER 2/ *neu*.

Noile terapii, cum ar fi inhibiţia angiogenezei au fost sugerate de mutaţiile identificate la nivelul genei VHL (von Hippel Lindau) din carcinomul cu celule clare. Expresia factorului de creştere endotelial vascular poate fi corelată cu prezenţa proteinei VHL mutate. Pentru terapia cancerului renal au fost propuşi anticorpii monoclonali de tip Transtuzumab (Herceptin) ţintiţi pe HER 2/ *neu*, supraexprimat. Toate aceste date determină ca terapiile biologice să fie privite cu speranţe în viitor (1).

CELULELE DENDRITICE ŞI MACROFAGELE

Celulele prezentatoare de antigen au fost testate în tratamentul CR datorită capacităţii lor de a induce activarea celulelor T. Utilizarea unor lizate tumorale renale au capacitatea 'de a induce proliferarea *in vitro* a celulelor T cu celule dendritice autologe şi a macrofagelor (1). Un studiu clinic este în curs de desfăşurare.

OPŢIUNI TERAPEUTICE PRACTICE

Cancerul renal poate fi vindecat la peste 50% din pacienţii în stadiile I, în timp ce rezultatele din stadiile avansate (IIII şi IV) prezintă un prognostic extrem de nefavorabil : majoritate pacienţilor decedează decurs de 5 ani de la diagnostic.

Stadiul I de cancer renal (T1N0M0)

Rezecţia chirurgicală este cea mai oportună modalitate de tratament pentru pacienţii în stadiul I de boală, fie că este parţială sau totală. Tehnica cea mai frecvent folosită include : ablaţia rinichiului în totalitate şi a glandei suprarenale, grăsimii perirenale, fascia lui Gerota cu sau fără limfadenectomie. Unii chirurgi consideră că acest tip de chirurgie radicală determină rezultate superioare.

Opţiunile în stadiul I de CR sunt: nefrectomie radicală, nefrectomie simplă, nefrectomie parţială (la pacienţii selecţionaţi), iradiere paliativă externă şi eventual embolizare arterială (paliativă).

STADIUL II DE CANCER RENAL (T2N0M0)

Rezecţia chirurgicală este acceptată şi în acest stadiu al cancerului renal. De cele mai multe ori, limfadenectomia se impune deşi eficienţa sa este pusă la îndoială. Radioterapia externă poate fi folosită în aceste cazuri înainte sau după nefrectomie, fără a se fi dovedit până în prezent avantaje în domeniul supravieţuirii, comparativ cu chirurgia singură. Pacienţii care nu sunt candidaţi la chirurgie pot beneficia de embolizare arterială. Opţiunile în stadiul II de boală sunt : nefrectomia radicală, nefrectomia înainte sau după iradiere externă (la pacienţii selecţionaţi), nefrectomia parţială (la pacienţii selecţionaţi), iradiere paliativă externă şi embolizare arterială (paliativă).

STADIUL III DE CANCER RENAL (T1-3N0-1M0)

Şi în stadiul III de CR se poate folosi chirurgia, chiar şi cu intenţie curativă, tehnica cuprinzând : rezecţia rinichiului şi a glandei suprarenale, grăsimea perirenală, fascia lui Gerota cu sau fără limfadenectomie. Chirurgia este extinsă şi cuprinde rezecţia întregii vene renale şi a trombilor din cavă precum şi a unei porţiuni din vena cavă dacă este necesară. Opţiunile în stadiul III de CR sunt : nefrectomia radicală cu rezecţia venei renale în caz de trombi în vena cavă (în caz de T3), nefrectomia radicală cu limfadenectomie (pentru orice T, N1-3), embolizare preoperatorie şi apoi nefrectomie, iradiere paliativă externă, embolizare arterială (paliativă), nefrectomie paliativă, iradierea externă pre- sau postoperatorie şi nefrectomia radicală, eventual participarea la studiu clinic cu imunoterapie adjuvantă cu IFNa.

STADIUL IV DE CANCER RENAL (T4N0-2M0 SAU ORICE T ORICE N M1)

Aproape toţi pacienţii în acest stadiu sunt incurabili. Numai pacienţilor cu o evoluţie spontană favorabilă, cu un bun status de performanţă şi numai cu un singur sediu de metastazare, (fără metastază hepatică), cu un interval de apariţie a metastazei de peste 1 an de la diagnostic, li se poate oferi imunoterapie. Alegerea celei mai bune imunoterapii rămâne dificilă, dar experienţa clinică actuală înclină spre protocoalele cu IL-2 ; se recomandă alegerea unui protocol cu IL-2 deja testat.

Pentru pacienţii cu o evoluţie nefavorabilă previzibilă, cu o stare generală influenţată, cu > 2 sedii metastatice, cu metastază, hepatică, cu un interval de timp de < 1an de la apariţia bolii progresive metastatice nu se propune un tratament specific ; în aceste cazuri, tratamentul simptomatic (best palliative care) este recomandat. Hormonoterapia cu antiestrogeni (Tamoxifen, Toremifen) sau progesteroni (Megestrol, Megace) determină răspunsuri în 7% din cazuri şi nu se recomandă ca tratament de rutină.

Opţiunile terapeutice în stadiul IV sunt : IL-2 asociată sau nu cu IFN, nefrectomia paliativă, nefrectomie radicală (pentru T4) şi metastazectomie cu nefrectomie radicală (pentru pacienţii selectaţi cu M1) ; includerea în trialuri clinice.

OPŢIUNI DE TRATAMENT CHIRURGICAL ÎN BOALA METASTATICĂ

Nefrectomia în prezenţa metastazelor nu este o opţiune de rutină. Totuşi sunt studii care opiniază pentru nefrectomie în prezenţa metastazelor argumentând cu teoria supresiei imune atribuite tumorii primare. Conform acestei teorii îndepărtarea tumorii ar facilita efectul terapiilor biologice. Până în prezent nu există nici o concluzie evidentă care să susţină relaţia dintre imunosupresie şi tumora primară renală.

CONCLUZII

În ciuda tuturor studiilor actuale, cancerul renal s-a dovedit, până în prezent, înalt rezistent la terapia sistemică şi la radioterapie. Imunoterapia, cu citokine, interferoni, rIL-2 care a adus rezultate mai bune, nu se poate aplica decât unui număr redus de cazuri. Chimioterapia convenţională, singură sau asociată cu imunoterapie, de asemenea nu a adus rezultate mulţumitoare. Puţini pacienţi ajung la remisiuni complete şi acestea sunt de scurtă durată.

Studiile preclinice actuale şi noile cercetări au evidenţiat noi antigene tumorale potenţiale pe suprafaţa rinichiului care conduc la noi terapii cu activitate crescută antitumorală. Noile terapii se concentrează actualmente pe vaccinuri ţintite asupra epiteliului renal şi antigenele vasculare.

BIBLIOGRAFIE

1. Bukoski R.M., Immunologic response to renal cancer and therapeutic role of interleukine-2, *American Society of Clinical Oncology Educational Book-36th Annual Meting*, Perry M.C. eds., 2000, 651-659.
2. Linehan M., Molecular genetics of renal cancer clinical and basic implications, *American Society of Clinical Oncology Educational Book-36th Annual Meting*, Perry M.C. eds., 2000, 660-665
3. Linehan M., Zbar B., Bates S., Zelepsky M.J., Renal carcinoma, In: *Cancer- Principles & practice of oncology*, DeVita V.T. Jr. eds., 6th ed, Ed. Lipincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, 1362-1383.
4. Mozer R.J., Mazumar M., Bacik J., Berg W., Survival and prognostic stratifiaction of 670 patients with advanced renal cell carcinoma, *J Clin Oncol*, 1999, 17 (8), 2530-2540.
5. Negrier S., Armelle C., Lesimple T., Douillard J.Y., Escudier B., Rossi J.F., Treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa with or without fluorouracil, *J Clin Oncol*, 2000, 18, 24, 4009-4015.
6. Oliver R.T., Nethersell A.B., Bottomley J.M., Unexplained spontaneous regression and alpha--interferon as treatment for metastatic renal carcinoma, *Br J Urol*, 1989, 63(2), 128-131.
7. Ravaud A., Debled M., Present achievements in the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma, *Oncol Hematol*, 1999, 31, 1, 77-87.
8. Wolchock J.D., Motzer R.J., Management of renal cell carcinoma, *Oncology*, 2000, 14, 1, 29-36.
9. Yagoda A., Abi-Rached B., Petrylak D., Chemotherapy for advanced renal cell carcinoma: 1983-1993, *Semin Oncol*, 1995, 22, 42-60.
10. Zisman A., Belldegrun A.S., Figlin A., Renal cell carcinoma, in *Manual of clinical oncology*, 4th edition, Casciato D.A. eds., Ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 259-284.

NOUTATE

FRECVENŢA DEFICITULUI DE PROTEINĂ Z LA PACIENŢII CU ACCIDENTE VASCULARE CEREBRALE ISCHEMICE

Proteina Z denumeşte o glicoproteină plasmatică sintetizată în ficat dependent de vitamina K. Proteina Z contribuie la homeostazia coagulării prin legarea de trombină şi promovarea cuplării acesteia de fosfolipide sau prin acţiunea inhibitorie exercitată în interdependenţă cu ZPI (proteaza inhibitorie dependentă de proteina Z) asupra legării factorului X activat (Fxa) la suprafeţele fosfolipidice. Autorii studiului au verificat concentraţiile plasmatice ale proteinei Z la 59 pacienţi cu tromboză venoasă şi la 169 pacienţi cu accidente vasculare cerebrale (AVC) ischemice, comparativ cu concentraţiile măsurate la 88 martori sănătoşi. Nu au fost introduşi în studiu pacienţi cu AVC ischemic la care s-au depistat dislipidemie, malformaţii vasculare, hipertensiune, afectare cardiovasculară. Concentraţiile plasmatice ale proteinei Z au fost determinate prin tehnica ELISA şi intervalul de normalitate a fost considerat între 1 şi 3,57 mg/l. Din studiu a rezultat contribuţia deficitului de proteină Z la inducerea unui risc moderat de apariţie a stroke (20% relativ cu 5% în populaţia sănătoasă), fără a se remarca influenţe asupra riscului trombozei venoase. Există şi alte date care evidenţiază prezenţa proteinei Z la nivelul leziunilor arteriale aterosclerotice, iar legătura cu riscul trombotic venos urmează a fi elucidat. (Vasse M., Guegan-Massardier E., Borg J.Z., Woimant F., Soria C., Frequency of protein Z deficiency in patients with ischaemic stroke, *Lancet*, 2001, 357, 933-934).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

FEBRA DE ORIGINE NEPRECIZATĂ : ETIOLOGII INFECŢIOASE ŞI PRINCIPII DE DIAGNOSTIC (II)

Eugenia Duca
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Microbiologie

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN (FUO); INFECTIOUS ETIOLOGY AND DIAGNOSIS PRINCIPLES (Abstract): The paper has 3 parts: definitions, causes and diagnosis principles in prolonged fevers of infections etiology. The non infections causes of FUO are only mentioned. The infections causes are presented as: Bacteria, Viruses, Mycetes and Protozoa. The part regarding the etiological diagnosis firstly includes data about the microbiological diagnosis methods and samples in four steps: a) routine samples done for every febrile patient in a general hospital; b) all the accessible samples and c) samples obtained by invasive procedures (needle biopsies and open biopsies). When all of these had negative results in microbiological tests, a last possibility is adopted: exploratory laparatomy, eventually by sampling some specimens. Finally, conditions of obtaining interpretable serological tests are listed. **Key words**: FEVER OF UNKNOWN ORIGIN, INFECTIOUS ETIOLOGY, FEVER-DIAGNOSIS PRINCIPLES.

PRINCIPII DE DIAGNOSTIC

Frecvenţa etiologiilor microbiene în FON şi simptomatologia săracă în manifestări clinice impun, de la internarea bolnavilor febrili, folosirea metodelor microbiologice şi serologice de diagnostic. Această metodologie este indicată şi în neoplazii, deoarece tot infecţia este cel mai adesea responsabilă de FP (33).

Metodele microbiologice de izolare şi identificare a infectantului nu dau întotdeauna rezultate pozitive sau obţinerea lor este de durată. De aceea, de la început, se au în vedere şi posibilităţile testelor serologice. În acest scop, sunt necesare cel puţin două probe de ser sanguin luate, în medie, la două săptămâni interval. Ca urmare, la internarea bolnavilor febrili, şi cu atât mai mult a acelora la care diagnosticul de FP a fost deja elaborat, odată cu recoltările de sânge pentru hemoculturi, examene biochimice şi hematologice, se ia şi o probă de sânge, al cărei ser, conservat, va servi peste două săptămâni, împreună cu o a doua probă, la efectuarea de teste serologice.

Principii referitoare la diagnosticul microbiologic

Metode

În prezent, în epoca antibioticelor, sensul principal al cultivării agentului etiologic constă în posibilitatea efectuării grabnice a antibiogramei, adeseori înaintea identificării precise a infectantului. În plus, permite depistarea de infecţii mixte şi de etiologii rare sau foarte rare. Este astfel posibilă iniţierea terapiei ţintite. Ca atare, ***izolarea infectantului este cea mai valoroasă metodă de diagnostic în scopul terapiei.***

A doua posibilitate constă în ***examenul microscopic direct al produselor patologice în frotiuri colorate***. Despre acesta, Hirschman spunea în 1987: „a nu examina exsudatele cu coloraţia Gram este singurul impediment major în calea unei terapii antimicrobiene adecvate" (39). Aceeaşi apreciere este valabilă şi pentru coloraţiile Ziehl (care pune majoritatea diagnosticelor de tuberculoză) şi Giemsa care prin frotiul de sânge este singura metodă de diagnostic a malariei, dar şi a rarelor infecţii cu *Babesia* şi *Leishmania*.

Metodele moderne de diagnostic etiologic sunt imunologice şi tehnici moleculare.

Metodele imunologice urmăresc identificarea antigenelor în ser, LCR, alte umori şi produse, folosind seruri cu anticorpi cunoscuţi, în teste adecvate (imunofluorescenţă, latex-aglutinare, teste tip ELISA).

A doua categorie, mult mai elaborată, sunt testele de identificare a unor secvenţe nucleotidice ale genomului prin sonde ADN şi tehnica PCR.

Ambele categorii sunt deosebit de valoroase în special pentru microorganisme greu de cultivat: virusuri, chlamidii, *Coxiella*.

Ambele categorii păcătuiesc însă prin imposibilitatea efectuării antibiogramei (ţelul terapiei antiinfecţioase), valabilă, deocamdată, şi pentru cea de a doua categorie de metode care este rezervată doar laboratoarelor de înaltă specializare.

Produse de examinat

Un prim principiu de respectat în intenţia de a obţine un diagnostic etiologic în FON este ***diversificarea produselor recoltate pentru a fi examinate, până la epuizarea posibilităţilor***.

După efectuarea testelor de rutină, în cadrul cărora au fost recoltate şi examinate sânge, exsudat faringian, excrete, spută dacă există, dacă rezultatele au rămas negative, într-o a doua etapă, vor fi recoltate secreţii de pe toate mucoasele (uretră, cervix, vagin, rect, aspirant bronşic şi traheal), ca şi lichide native, bilă (utilă în depistarea salmonellelor şi brucelelor), LCR (obligator de examinat în FON însoţită de cefalee, pentru eventuala depistare a *Cryptococcus neoformans*) şi a lichidelor din seroase: pleură, pericard, articulaţii, dacă există.

Dacă rezultatele au rămas negative şi pentru aceste produse, într-o a treia etapă, se trece la proceduri invazive de recoltare: ***puncţii bioptice şi biopsii deschise***.

În principiu, ***orice produs care poate fi recoltat, trebuie folosit pentru a fi examinat***. Adesea, diagnosticul etiologic depinde de „abilitatea" clinicianului de a recolta produse utile microbiologului: de exemplu, în pericardite, pentru diagnostic etiologic sunt necesare atât lichid pericardic (aspirat din mai multe sedii) cât şi **biopsii de pericard** (37).

În absenţa oricărei suferinţe hepatice, în cazuri de FON, ***puncţia sau biopsia hepatică*** pot diagnostica o tuberculoză, dar şi micoze sistemice, bruceloză, sifilis secundar şi chiar lepră (37, 41).

În ţări cu bruceloză şi febră tifoidă, ***puncţia bioptică de măduvă osoasă*** - din creasta iliacă - este socotită de elecţie pentru diagnostic; iar culturi din ***biopsii de splină, ganglioni, ficat*** cresc considerabil şansele de izolare (29, 34, 39). După Gelfand, 1999, „biopsia hepatică şi de măduvă osoasă trebuie considerate *de rutină* în protocolul de diagnostic al febrelor de origine necunoscută" (41).

Biopsii ganglionare (alţii decât inghinali) permit izolări de *M. tuberculosis* şi alte micobacterii, micete, dar şi *F. tularensis*, unii piogeni[*].

Biopsia pulmonară, cu acul, este puţin valoroasă; se recomandă pentru diagnostic etiologic cea transbronhială sau biopsia deschisă.

---

[*] În 1949, Prof. P. Condrea a izolat din puncţie de ganglion preauricular, prima tulpină de *Francisella tularensis* în ţara noastră, în contextul unei mari epidemii (8).
Puncţia bioptică de ganglion limfatic latero-cervical, ne-a permis, în 1968, diagnosticul de epidemie cu *S. zooepidemicus*, pentru prima dată în literatura medicală (11).

În plus, toate biopsiile sunt folosite şi în examene anatomopatologice care permit uneori şi diagnostic de infecţii, mai ales tuberculoză şi micoze.

Când şi aceste examene au eşuat, se poate recurge la ultima posibilitate: laparatomia-laparascopia exploratorie. Aceasta permite, uneori, descoperirea de focare infecţioase criptice şi recoltare de puroi, serozităţi, sau produse necrotice pentru a fi examinate şi, astfel, rezolvarea diagnosticului.

Aceste metode agresive de recoltare de produse pentru diagnostic sunt cu atât mai justificate la gazda imunocompromisă, deoarece terapia cu antibiotice diferă mult – uneori considerabil - în raport de etiologie.

Un alt principiu pentru obţinerea unui rezultat pozitiv în FON este ***repetarea recoltărilor*** pentru fiecare produs de cercetat (6, 38). În special, este recomandată repetarea hemoculturilor, testul cu cele mai multe şanse de izolare a infectanţilor. Chiar în cadrul testelor de rutină, se cer cel puţin trei hemoculturi.

Alte condiţii se referă la cultivarea produselor patologice recoltate:

- este necesară lărgirea tipurilor de medii de cultură cu medii speciale pentru a fi însămânţate;
- sunt necesare diverse condiţii de incubare (aerobă, anaerobă, microaerofilă, cu concentraţii diferite de CO_2);
- temperaturi diferite de incubare;
- prelungirea până la minimum două săptămâni a timpului de incubare - necesar bacteriilor cu creştere lentă, un maximum de două luni putând fi necesar pentru izolarea leptospirelor (28) şi, mai ales,
- însămânţările trebuie făcute cât mai repede după recoltare.

În principiu, primele investigaţii este indicat a fi orientate spre depistarea tuberculozei, cauza cea mai frecventă a FON şi, concomitent, a micozelor sistemice care mimează adesea tuberculoza.

În principiu, într-o pirexie de lungă durată, investigaţiile nu vor avea în vedere evidenţierea numeroaselor virusuri, agenţi ai febrelor autolimitate (cu febră de scurtă durată), mai ales ai virozelor respiratorii.

În ce priveşte virozele care pot produce FP, diagnosticul definitiv este cel mai adesea prin izolarea infectantului, ceea ce implică cultivarea pe culturi de celule, pe ouă embrionate, animale de laborator şi identificare, cel mai adesea serologică. La fel pentru infecţiile cu *Chlamydia* şi *Coxiella*[*].

În micoze, de asemenea, examenul microbiologic este cel mai util, atât în examene microbiologice directe, cât şi examen histologic al biopsiilor, dar, mai ales, identificarea micetelor în culturi.

Principii referitoare la metodele serologice

Există situaţii în care serodiagnosticul este unica posibilitate de a obţine un diagnostic etiologic, cu condiţia respectării unor norme:

- Deoarece durata unei febre poate fi foarte prelungită, se recomandă prize seriate de sânge, la intervale de una-două săptămâni. Va fi astfel posibilă urmărirea în dinamică a titrurilor anticorpilor, esenţială pentru interpretarea rezultatelor. „O singură probă de ser este doar ocazional utilă". ***Valoare diagnostică au titrurile în dinamică ascendentă***, cu creşteri de cel puţin 3-4 ori.
- Pentru obţinerea clară a acestor dinamici, ***serurile trebuie lucrate concomitent***; se evită astfel erori ce pot ţine de tehnică.

---

[*] Din păcate, utilităţile şi specialiştii pentru executarea de astfel de metode lipsesc în toată reţeaua sanitară, dar şi în centre universitare. La Iaşi, Laboratorul de virologie, înfiinţat şi condus de Prof. Mihai Duca aproape jumătate de veac, aşteaptă reînfiinţarea disciplinei independente de Virologie, singurul for de formare de virologi diagnosticieni.

- Terapia „oarbă" stânjenește nu numai posibilitatea de izolare a bacteriilor infectante, ci și diagnosticul serologic ; este inhibată creșterea titrurilor anticorpilor. În ambele scopuri – diagnostic bacteriologic și serologic – ***se impune întreruperea terapiilor antimicrobiene***.
- Valoroasă în diagnosticul bacteriozelor, virozelor, a infecțiilor cu *Rickettsia* și *Coxiella*, serologia are valoare limitată de diagnostic în micoze, cu unele excepții : titrarea anticorpilor anti-*Coccidioides immitis**.

De asemenea, serologia nu are valoare în diagnosticul infecțiilor chlamidiene genitale. Izolarea pe culturi de celule rămâne standardul pentru diagnosticul de infecție cu *Chlamydia*.

*

În unele cazuri, febra rămâne de origine necunoscută și în urma examenelor post-mortem.

BIBLIOGRAFIE

1. Abdel Wahab M.F., Younis T.A., Fahmy I.A., Gindy I.M., Parasitic infections presenting as prolonged fever, *J Egyptian Soc Parasitol*, 1996, 26(2), 509-516.
2. Aboul-Hassan S., el-Shazly A.M. et al., Epidemiological, clinical and laboratory studies on parasitic infections as a cause of fever of undetermined origin in Dakahlia Governorate, Egypt, *J Egypt Soc Parasitol*, 1997, 27(1), 47-57.
3. Albrecht H., Schafer H., Stellbrink H.J., Greten H., Epstein-Barr virus-associated hemophagocitic syndrome. A cause of fever of unknown origin in human immunodeficiency virus infection, *Arch Pathol Lab Med*, 1997, 121(8), 853-858.
4. Armstrong W.S., Katz J.T., Kazanjan P.H., Human immunodeficiency virus-associated fever unknown origin : a study of 70 patients in the United States and review, *Clin Infect Dis*, 1999, 28(2), 341-345.
5. Arnow P.M., Flaherty J.P., Fever of unknown origin, *Lancet Magazine*, 1997.
6. Bartlett R.C., Ellner P.D., Washington II J.A., Blood cultures, Cumitech, 1974, 1.
7. Boldesco Jeanne, Duca Eugenie, Negoitza C., Marco C., Endocardite mycosique à Candida guillermondii, *Sem Hôp*, 1960, 57, 3181-3184.
8. Condrea P., Cornelson D., Pencea I., Contribuția cercetătorilor români la studiul tularemiei, *Rev Med Chir*, 1956, 9, (1), 9-21.
9. Coul M.E., Kardos G., An unusual cause of fever : chronic meningococcemia, *Nederlands Tijd. voor Genees kunde*, 1996, 140(14), 785-787.
10. Descos L., Cytomegalovirus et tube digestif, *Méd Mal Infect*, 1988, 18, 12, 863-868.
11. Duca E., Teodorovici Gr., Vâță A. et al., A new nephritogenic Streptococcus, *J Hyg* (Cambridge), 1969, 67, 691-698.
12. Evans R.H., Mansel R.E., Borysiewicz L.K., Williams B.D., Pyrexia of unknown origin. The difficulty of establishing a diagnosis, *BMJ Magazine*, 1997, 2,2.
13. Falagas M.E., Klempner M.S., Babesiasis in patients with AIDS : a chronic infection presenting as fever of unknown origin, *Clin Infect Dis*, 1996, 22(5), 809-812.
14. Garcia-Ordonez M.A. et al., Diagnostic usefulness percutaneaus liver biopsy in HIV-infected patients with fever of unknown origin, *J Infect*, 1999, 38(2),94-98.
15. Gillespie T., Masterton R.G., Investigation of infection in the neutropenic patient with fever, *J Hosp. Infect*, 1998, 38(2), 77-91.
16. Handa R., Singh S., Singh N., Wali J.P., Fever of unknown origin : a prospective study, *Tropical Doctor*, 1996, 26(4), 169-170.

---

* Cu condiția accesibilității la antigenele de diagnostic.

17. Handa R., Singh S., Wali J. P., *Brucellosis* in north India : results of a prospective study, *J Communicable Diseas*, 1998, 30(2), 85-87.
18. Hellerdal G. et al., Infection with *Rhodococcus equi* in a patient with sarcoidosis treated with corticosteroides, *Scand J Infect Dis*, 1988, 20(6), 673-677.
19. Hoeprich P.D., *Infectious Diseases*, Harper and Row eds., Publishers, New York - London, 1972.
20. Jung A., Singh M.M., Jajoo U., Unexplaind fever-analysis of 233 cases in a referral hospital, *Indian J Med Sc*, 1999, 53(12), 535-544.
21. Kallen A.J., Wallace M.R., Atypical *Pneumocystis carinii* in AIDS, massive cervical lymphadenitis and fever of unknown origin, *South Med J*, 1998, 91(8), 759-760.
22. Kawashima S., Suzuki T., Obana M. et al., A case report-typhoid fever complicated with liver and gallblader abscess, treated for long-time as fever of unknown origin, *J Japan Ass Inf Dis*, 1997, 71(8), 788-792.
23. Kleijn E.M., Vandenbrouke J.P., van der Meer J.W., Fever of unknown origin. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, *Medicine*, 1997, 76(6), 392-400.
24. Knockaert D.C., Dujardin K.S., Bobbaers H.J., Long-term follow-up of patient with undiagnosed fever of unknown origin, *Arch Intern Med*, 1996, 156(6), 618-620.
25. Kohno H., Yamashiro S., Ikeda N. et al., An analysis of fever of unknown origin defined by newly proposed practical criteria. A prospectiv study of 56 cases, *J Japanese Ass Infect Dis*, 1999, 73(1), 62-69.
26. Kreger B.E., Craven D.E., Carling Ph.L., McCabe W.R., Gram negative bacteriemia, *Am J Med*, 1980, 68, 333-343.
27. O'Donnell J.A., Asbell L.E., *Bacteroides fragilis* bacteremia and infected aortic aneurysm presenting as fever of unknown origin : diagnostic delay without routine anaerobic blood cultures, *Clin Infect Dis*, 1999, 29(5), 1309-1311.
28. Perolat P., Baranton G., Postil D., Actualité de la leptospirose en France, *Méd Mal Infect*, 1988, 11, 825-839.
29. Rajwanshi A., Gupta D., Kapoor S. et al., Fine needle aspiration biopsy of the spleen in pyrexia of unknown origin, *Cytopathology*, 1999, 10(3), 195-200.
30. Ramos Rincon J.M., Ramos Guevara R., Herrero Huerta F., Fever of unknown origin in internal medicine. The experience of Spanish authors over 20 years, *Anales Med Int*, 1997, 14(11), 585-592.
31. Smith M.A., Singer C., Fever of unknown origin : unusual presentation of dissecting aortic aneurysm, *Am J Med*, 1988, 85, 126-127.
32. Stoiser B., Thalhammer F. et al., A case of visceral leeshmaniasis in Austria, *Wiener Klin Wochersch*, 1998, 110(9), 342-345.
33. Volker D., Fever of unknown origin, *Nurse Practitioner Forum*, 1998, 9(3), 170-176.
34. Volk E.E., Miller M.L., Kirkley B.A., Washington J.A., The diagnostic usefulness of bone marrow cultures in patients with fever of unknown origin, *Am J Clin Pathol*, 1998, 110(2), 150-153.
35. Zedtwitz-Liebenstein K. et al., Intestinal tuberculosis presenting as fever of unknown origin in a heart transplant patient, *Infect*, 1999, 27(4-5), 289-290.
36. *** *Microbiology*, Davis B.D., Dulbecco R., Eisen H.N., Ginsberg H.S., Wood B.W., eds., Ed. Harper Internat., New York-London, 1970.
37. *** *Harrison's Priciple of Internal Medicine*, Thorn et al., eds., Ed. Mc Graw-Hill Comp, London, 1977.
38. *** *Oxford Textbook of Medicine*, Weatherall et al., eds., Ed. Oxford Univ Press, 1987.
39. *** *Harrison's Priciple of Internal Medicine*, ediția a 11-a, Braunwald et al., eds., Ed. Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1987.
40. *** Q fever in Canada, WHO, *Weekly Epidem Rec*, 1989, 64, (21), 162-163.
41. *** *Harrison's : Principiile medicinii interne*, Ediție internațională, Ed. Teora, București, 1999.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

INFECŢIA CU *BARTONELLA*

Egidia Miftode, V. Luca
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Boli Infecţioase

BARTONELLA INFECTION (Abstract): Bartonella species have been recently recognized as an important human pathogen associated with a wide spectrum of diseases. Four members of the genus are known to cause human infection: *Bartonella baciliformis, B. henselae, B. quintana* and *B. elizabethae. B. baciliformis*, the first identified Bartonella species, is the agent of two disease entities, Oroya fever and verruga peruana. *B. henselae* and *B. quintana* are two species involved in producing bacteremic syndromes (relapsing fever, trench fever, endocarditis), chronic lymphadenopathy in immunocompetent patients (cat-scrath disease) and chronic vascular lesions in immunocompromised hosts (bacillary angiomatosis and bacillary peliosis hepatis-recognized as new opportunistic infections in HIV-infected patients). **Key words**: BARTONELLA INFECTION

În ultimii ani, *Bartonella*, bacil Gram negativ, a fost recunoscut ca fiind un redutabil patogen uman, răspunzător de un număr mare de afecţiuni. Patru specii sunt patogene pentru om: *Bartonella bacilliformis, B. henselae, B. quintana* şi *B. elizabethae*.

Prima specie de Bartonella identificată a fost *B. bacilliformis*, implicată în anii 1870 în producerea unei afecţiuni cunoscută sub numele de febra de Oroya, boală cu o arie de răspândire limitată la Anzii Peruani (6). Perioada de incubaţie a bolii acute este de aproximativ 3 săptămâni, după care se instalează: febra, adenopatia, hepatosplenomegalia. Concomitent cu instalarea anemiei hemolitice se produce şi o imunosupresie importantă, pacienţii fiind supuşi riscului de a dezvolta infecţii intercurente cu *Toxoplasma, Salmonella* sau cu diferite specii de *Mycobacterii* (5).

Verruga peruana, leziune vasculară tegumentară, este o altă manifestare clinică a *B. bacilliformis*, care reprezintă, de fapt, o fază ulterioară de evoluţie, ce apare la luni de zile după rezoluţia fenomenelor din cadrul febrei de Oroya şi a cărei persistenţă se poate extinde pe o perioadă de luni sau ani de zile. Examenul histopatologic al acestei leziuni relevă proliferarea celulelor endoteliale, infiltrarea ţesutului conjunctiv cu limfocite, celule plasmatice şi polimorfonucleare, precum şi prezenţa microorganismului. Vectorul natural cunoscut pentru transmiterea *B. baciliformis* în Peru este *Phlebotomus verrucarrum*, iar rezervorul pentru acest germene este reprezentat de om.(1). Tratamentul febrei de Oroya constă în administrarea de cloramfenicol cel puţin 2g/zi sau tetraciclină, minimum 7 zile.

În cursul primului război mondial, o afecţiune produsă de o altă specie de Bartonella se răspândeşte cu repeziciune printre soldaţi. Boala, cunoscută sub denumirea iniţială de „febra de tranşee” este determinată de *B. quintana*, a cărei denumire a fost *Rickettsia quintana* şi, mai târziu, *Rochalimaea quintana*. Manifestările clinice constau din febră înaltă şi dureri lombare, fenomene cu caracter repetitiv, răspunzătoare de o importantă incapacitate de luptă, această boală febrilă, nespecifică, afectând peste un milion de soldaţi în cursul primului război mondial. Boala se transmite interuman datorită prezenţei pediculozei (*Pediculus humanus*).

Mai recent (1987), *B. quintana* a fost identificată ca fiind implicată în producerea angiomatozei bacilare, o nouă infecţie oportunistă la pacienţii infectaţi cu HIV. La persoane imunocompetente, atât *B. quintana* cât şi *B. henselae* şi *B. elizabethae* pot reprezenta agenţi cauzali ai endocarditei, afecţiune cu evoluţie subacută în aceste situaţii (13).

Angiomatoza bacilară şi pelioza hepatică sunt infecţii oportuniste noi, care au fost recunoscute odată cu începutul epidemiei de SIDA şi sunt cauzate de *B. henselae* şi *B. quintana*.

Angiomatoza bacilară se caracterizează prin apariţia unor leziuni vasculare proliferative, asemănătoare cu cele din sarcomul Kaposi, fiind localizate la nivelul tegumentelor, oaselor, ganglionilor limfatici, tractului gastrointestinal (14).

Datorită fenomenelor de neovascularizaţie, angiomatoza bacilară trebuie diferenţiată şi de tumorile maligne.

Condiţia patologică, caracterizată prin proliferare vasculară la nivelul ficatului şi splinei, este cunoscută sub denumirea de pelioză bacilară hepatică. Pacienţii cu această afecţiune pot prezenta creşteri ale transaminazelor, fosfatazei alcaline şi, uneori, trombocitopenie sau chiar pancitopenie (8).

Evidenţierea prin examen direct a bacililor în ţesutul biopsat sau/şi izolarea acestora din hemoculturi sau culturi ale ţesutului biopsat, precum şi punerea în evidenţă prin PCR, reprezintă singurele metode disponibile pentru diagnosticul angiomatozei bacilare şi a peliozei hepatice (12).

Tratamentul angiomatozei bacilare cutanate şi a bacteriemiei cu *B. henselae* sau *B. quinatana* fără endocardită constă din: eritromicină, per os 2-4 g/zi, tetraciclină, azitromicină, cloramfenicol sau ofloxacină pentru o perioadă de cel puţin 4 săptămâni la persoanele imunocompetente şi 8-12 săptămâni în cazul celor infectaţi cu HIV, eventual în asociere cu rifampicina în ultima situaţie (10).

Angiomatoza bacilară şi pelioza viscerală, la fel ca şi endocardita cu *B. henselae* sau *B.quintana*, necesită tratament cu eritromicină injectabilă, 2-4 săptămâni, urmată de doxiciclină sau eritromicină per os. pentru o durată totală de cel puţin 8-12 săptămâni.

Tot în aceeaşi perioadă, misteriosul agent al bolii „zgârieturii de pisică” a fost identificat ca fiind *B. henselae*, izolarea acestuia, ca şi evidenţierea ADN-ului bacterian, realizându-se de la nivelul ganglionilor limfatici (4).

Astfel, *B. henselae* poate produce fie limfadenită granulomatoasă-caracteristică bolii „zgârieturii de pisică” - la persoane imunocompetente sau, mai rar, leziuni de proliferare vasculară la pacienţii cu defecte ale imunităţii celulare (14).

Abilitatea unui singur patogen de a produce asemenea răspunsuri patologice este dependentă de statusul imunitar al gazdei, fiind întâlnită şi la alţi agenţi microbieni, cum ar fi cazul *Mycobacterium leprae*.

Până nu demult, criteriile pentru diagnosticul bolii „zgârieturii de pisică” implicau:

- contactul cu pisici în antecedente şi prezenţa unei leziuni primare de inoculare;
- apariţia adenopatiei în intervalul de 2 săptămâni consecutiv inoculării şi excluderea altor cauze ale adenopatiei;
- aspect histopatologic caracteristic al ţesutului ganglionar biopsat (7).

Leziunea primară a bolii zgârieturii de pisică se caracterizează prin apariţia unor papule, vezicule sau chiar pustule la locul de inoculare. Leziunile osteolitice, ca şi afectarea hepatică, splenică sau neurologică (encefalopatia), sunt circumstanţe extrem de rare la aceşti pacienţi (7,15).

Diagnosticul de laborator al bolii „zgârieturii de pisică" se bazează atât pe datele clinice şi histopatologice mai sus menţionate, cât şi pe cultivarea *Bartonellei* din sânge sau ganglioni şi pe evaluarea răspunsului organismului, prin teste serologice (2,11).

Această afecţiune se însoţeşte de manifestări anatomopatologice granulomatoase nespecifice: leziunile primare de inoculare cutanată se caracterizează prin existenţa unor mici zone de necroză înconjurate de coroane concentrice de histiocite, limfocite şi de celule gigante multinucleate; adenopatiile prezintă granuloame înconjurate de infiltrate limfocitare şi de celule gigante multinucleate (9).

Fiind o boală autolimitată, oportunitatea terapiei rămâne un subiect controversat atât timp cât afecţiunea nu este complicată (encefalopatie, neuroretinită etc.). În această ultimă eventualitate, sunt indicate rifampicina şi doxiciclina timp de 4 săptămâni (15).

Majoritatea costurilor medicale atribuite acestei boli rezultă din testele de diagnostic utilizate pentru excluderea altor afecţiuni potenţial severe cum ar fi cele maligne sau infecţiile cu mycobacterii.

O altă specie nou identificată de *Bartonella* este *B. elizabethae*, implicată în producerea de bacteriemii cu endocardită atât la gazde imunocompromise cât şi la cele imunocompetente (3).

Concluzii: din cele nouă specii de *Bartonella* identificate prin analiză moleculară, doar patru sunt patogene pentru om, descrierea în detaliu a caracteristicilor bolilor determinate de acestea fiind posibilă datorită cercetărilor efectuate la pacienţii infectaţi cu HIV.

Rămân încă numeroase întrebări la care răspunsul va veni pe măsură ce rezultatele cercetărilor microbiologice şi imunologice vor fi finalizate.

BIBLIOGRAFIE

1. Alexander B., A review of bartonellosis in Ecuador and Colombia, *Am J Trop Med Hyg*, 1995, 52, 354-359.
2. Chomel B., Kasten R.W., Floyd-Hawkins K., Yamamoto B.K. et al., Experimental transmission of *Bartonella henselae* by the cat flea, *J Clin Microbiol*, 1996, 34, 1952-1956.
3. Daly J.S., Brenner D.J., Moss C.W. et al., *Rochalimaea elizabethae* sp.nov. isolated from a patient with endocarditis, *J Clin Microbiol*, 1993, 31, 872-881.
4. Dolan M.J., Wong T., Regnery R. et al., Syndrome of *Rochalimaea henselae* adenitis suggesting cat scratch disease, *Ann Intern Med*, 1993, 118, 331-336.
5. Garcia-Caceres U., Garcia F.U., Bartonellosis: an immunodepresive disease and the life of Daniel Alcides Carrion, *Am J Clin Pathol*, 1991, 95 (suppl 1), S59-S66.
6. Koehler J.E., *Bartonella*: an emerging human pathogen, in: *Emerging infections*, 1, W.M. Sheld, D. Armstrong, J.M. Hughes eds., Ed. ASM Press, Washington D.C., 1998, 147-163.
7. Margileth A.M., Cat scratch disease: a therapeutic dilemma, *Vet Clin N Am*, 1987, 17, 91-103.
8. Perkocha L.A., Geaghan S.M., Yen T.S. et al., Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatis in association with human immunodefiency virus infection, *N Engl J Med*, 1990, 323, 1581-1586.
9. Piemont Y., Heller R., *Afipia felis, Rochalimaea, Bartonella* et maladies des griffes du chat: possibilite actuelle de diagnostic, *La lettre de l'infectologue*, 1996, 1-2, 3-7.
10. Regnery R., Taperro J. Olson J.G., Perkins B.A., Bibb W., Serological response to „ *Rochalimaea henselae*" antigen in suspected cat-scratch disease, *Lancet*, 1992, 339, 1443-1445.

11. Regnery R., Taperro J., Unraveling mysteries associated with cat-scrath disease, bacillary angiomatosis, and related syndromes, *Emerg Infect Dis*, 1995, 1, 16-21.
12. Relman D.A., Loutit J.S., Schmidt T.M. et al., The agent of bacillary angiomatosis: an approach to the identification of uncultured pathogens, *N Engl J Med*, 1990, 323, 1573-1580.
13. Spach D.H., Kanter H.G., Daniels N.A. et al., *Bartonella* species as a cause of apparent „culture-negative" endocarditis, *Clin Infect Dis*, 1995, 20, 1044-1047.
14. Tompkins L., Of Cats, Human, and *Bartonella*, *N Engl J Med*, 1997, 25, 1916-1917.
15. Wong M.T., Dolan M.J., Regnery R.L. et al., Neuroretinitis, aseptic meningitis, and lympadenitis associated with *Bartonella henselae* infection in immunocompetent patients and patients infected with human immunodefiency virus type 1, *Clin Infect Dis*, 1995, 21, 352-360.

NOUTATE

CHLAMYDIA PNEUMONIAE ŞI ATEROSCLEROZA

Ch. pneumoniae nu este un agent patogen nou, existând dovezi serologice retrospective care demonstrează circulaţia acestui microorganism şi înainte de momentul izolării lui, în 1988. Suplimentar asocierii *Ch.pneumoniae* cu afecţiunile pulmonare comunitare la adult în proporţie de 10% şi de 5% cu infecţiile bronşitice sau sinuzite, studiile serologice şi expertimentale au demonstrat implicarea acesteia în ateroscleroză (ATS). Testele de imunohistochimie şi de amplificare genică au identificat *Ch.pneumoniae* în ţesuturi prelevate prin autopsie diferenţiat : la nivel cardiovascular în 47% din probe; plămân 13%; ficat 10%; splină 5%; măduvă 10%; ganglioni 8%. După localizarea vasculară a plăcii de ATS asociată cu prezenţa microorganismului au fost pozitive 44% dintre leziunile aortice, 67% iliace, 40% femurale. Trialurile clinice iniţiate pentru demonstrarea efectului antibioticelor în prevenţia secundară a ATS (ROXIS, ACADEMIC, WIZARD, ACES) vor aduce nou argumente pentru reconsiderarea terapiei în ATS. (***, The potential etiologic of Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis, *J Infect Dis*, 2000, 181, 3, 393-585)

Doina Azoicăi

DEFICITUL RECEPTORULUI CD36 ESTE ASOCIAT CU REZISTENŢA LA INSULINĂ

Expresia fenotipică a sindromului X metabolic este centrată de rezistenţa la insulină, obezitatea cu dispoziţie abdominală şi depunerile de ţesut adipos la nivel visceral, creşterea valorilor tensionale şi a riscului cardiovascular, dar bazele moleculare ale acestei constelaţii nu au fost pe deplin elucidate. Unele cercetări actuale susţin importanţa receptorului CD36 (transportorul de acizi graşi FAT), decris pentru prima dată în 1990. Trei dintre mutaţiile genetice ale acestuia ar putea fi implicate în rezistenţa la insulină şi apar frecvent la populaţiile din Asia şi Africa. La nivelul macrofagelor, CD36 este receptor pentru LDL-oxidate şi deficitul în CD36 este responsabil şi de apariţia unor perturbări în metabolismul acizilor graşi cu lanţ lung. La persoanele cu o expresie scăzută a receptorului CD36, s-au descris concentraţii crescute ale trigliceridelor plasmatice şi glicemiei a jeun, creşterea valorilor tensionale, scăderea toleranţei la glucoză şi apariţia rezistenţei la insulină. CD36 este un receptor cu largă răspândire şi în alte ţesuturi şi participă astfel la medierea răspunsului intracelular, fiind în legătură cu alţi mesageri şi receptori cum ar fi PPAR? (peroxisome-proliferator-activated-receptor-?). Interacţiunea CD36-PPAR?, implicaţiile ei în ateroscleroză şi posibila intervenţie a unor noi clase terapeutice cum sunt tiazolidindionele, urmează a fi clarificată de studii ulterioare. (Miyaoka K. et all., CD36 Deficiency Associated with Insulin Resistance, *Lancet*, 2001, 357, 686-687)

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

STRATEGII DE IMUNOIZOLARE PENTRU TRANSPLANTUL INSULELOR PANCREATICE

Manuela Ciocoiu, Codruţa Fratu, L. Bădescu, Magda Bădescu
Universitate de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Fiziopatologie

IMMUNOISOLATION STRATEGIES FOR THE TRANSPLANTATION OF PANCREATIC ISLETS (Abstract): Several different types of systems employing selectively permeable membranes and matrix supports for cells have been successfully tested in animals. Results in diabetic animals indicate that these systems can function for periods of several months to several years without the use of any of immunosuppression. This approach has the potential not only to allow the transplantation of islets across wide species barriers but that it can be achieved using injectable microreactors fabricated from biodegradable polymers. A new prototype of minimal volume alginate/polyaminoacidic microcapsules which retain immunoisolatory, biocompatibility and functional properties that seem to match those of conventional-size microcapsules was developed. Since coherent microcapsules tightly envelop each islet, any redundant space between membrane and islet is virtually eliminated. Consequently, these microcapsules occupy an extremely this space, thus addressing a major problem associated with conventional size microspheres. **Key words**: COHERENT MICROCAPSULE, INSULAR TRANSPLANT, DIABETES MELLITUS.

Fluctuaţiile glicemiei - Problema majoră a diabeticilor va putea fi rezolvată în viitorul apropiat prin transplant de insule pancreatice în multiple variante, cât mai potrivite atât cerinţelor de grefare cât şi funcţiei metabolice a insulelor Langerhans.

Scopul transplantului insular este şi de a trata pacientul fără imunosupresie. Încapsularea insulelor în dispozitive imunoizolatoare oferă un avantaj clar în această privinţă (1). Spre deosebire de organele compacte, insulele pot fi izolate uşor de sistemul imun al gazdei printr-o membrană permeabilă selectiv fără a interfera cu funcţia lor fiziologică.

MICROCAPSULE

Microcapsulele alcătuite din derivaţi de acid alginic (AG), eventual combinaţi cu poliaminoacizi (PA), au câştigat în timp dovezi ale funcţionabilităţii, în special la rozătoare, dar şi pentru un număr limitat de mamifere superioare, respectiv pentru un număr foarte mic de pacienţi cu diabet zaharat insulino-dependent. Celulele insulare conţinând microparticule de AG au fost extrase mecanic într-o baie conţinând electrozi încărcaţi electric de semn opus, transformându-se astfel în microsfere de hidrogel cu dimensiuni între 600-800 mm, acoperite în final cu o soluţie aminoacidă de policationi (3,4). Biocompatibilitatea acestor membrane a fost evaluată prin grefarea intraperitoneală de microcapsule goale AG/PA pe modele experimentale animale lipsind asocierea cu apariţia oricăror fenomene inflamatorii.

Încercările de a adapta sistemul microîncapsulării la mamifere superioare cu diabet zaharat insulinodependent şi, în final, la pacienţi umani, au fost îngreunate de o serie de probleme tehnice. De exemplu, grefele intraperitoneale de insule pancreatice (allogenice-canine sau xenogenice-porcine) la câini cu diabet zaharat spontan sau indus au constat în remisia parţială, dar niciodată totală a hiperglicemiei. Pentru a explica discrepanţa dintre rezultatele obţinute la rozătoare şi la câini s-a presupus că raportul dintre suprafaţa insulelor încapsulate şi masa peritoneală - ideal pentru animale de talie mică - a fost probabil insuficient pentru mamiferele mari. Fiecare câine a primit de fapt o grefă intraperitoneală de aproximativ 80 ml microcapsule, rezultând o masă insulară care, probabil, ar fi putut determina efecte metabolice semnificative. Studiile au arătat în mod constant că indiferent dacă grefele folosite pe câini au fost allogenice, xenogenice sau autologe, a apărut un infiltrat inflamator pericapsular mai mult sau mai puţin intens. Bineînţeles, fibroza pericapsulară a împiedicat în mod clar fluxurile transmembranare gazoase şi nutritive. Este încă neclar dacă volumul mare de microcapsule conţinând insule la un pacient cu diabet zaharat ar fi putut declanşa un răspuns inflamator de cauze mecanice.

În încercarea de a explora locuri potrivite pentru plasarea grefelor încapsulate s-a folosit o proteză vasculară coaxială specială, direct anastomozată cu vasele de sânge. S-a presupus că un asemenea loc de implant ar îmbunătăţi semnificativ cinetica substanţelor nutritive şi a insulinei, permiţând astfel accesul la volume insulare încapsulate mai mici comparativ cu cele necesare în cazul cavităţii peritoneale. În studii clinice s-a obţinut dovada funcţionării insulelor pancreatice umane încapsulate, introduse într-o proteză vasculară bicamerală, grefată sub formă de by-pass arterial sau şunt arterio-venos la 2 din 4 pacienţi cu diabet zaharat insulino-dependent. La cei care au răspuns, nivelul peptidului C a crescut semnificativ comparativ cu valorile dinaintea transplantului şi, în unele cazuri, a atins un maxim după 20 de zile, când pacientul a putut să întrerupă aportul de insulină exogenă pentru o săptămână.

Modelul Neocrin utilizează polietilen-glicol-diacrilat fosfopolimerizabil (PEG-DA) pentru a forma un înveliş corespunzător în jurul insulelor individuale (6). Acest model îmbunătăţeşte densitatea încărcăturii (o insulă/capsulă = 100%) prin reducerea distanţei de difuzie; astfel, se permite un transport mai eficient al nutrimentelor, oxigenului şi insulinei prin structuri membranare relativ „strânse”. Procesul de încapsulare implică polimerizarea interfacială a moleculelor PEG-DA la suprafaţa insulelor Langerhans rezultând o membrană corespunzătoare. Monomerii PEG-DA sunt legaţi încrucişat de radicalii liberi generaţi atunci când un fotoiniţiator (Eosin Y) de pe suprafaţa insulară este activat prin lumină laser. Proprietăţile semipermeabile ale membranei generate sunt determinate de un număr de factori, incluzând concentraţia şi greutatea moleculară a monomerului PEG-DA.

Cercetărilor efectuate de R. Calafiore et al. (2) au permis proiectarea unui nou prototip de microcapsule „coerente” (care înfăşoară perfect fiecare insulă, eliminând orice spaţiu remanent dintre insulă şi membrana capsulei). Procedeul de obţinere a acestor microcapsule este diferit de cel al microsferelor de dimensiuni normale. Pe scurt, suspensia de insule izolate a fost bine amestecată cu o soluţie bifazică cu polietilen glicol, AG şi ficoli. Insulele conţinând microparticule emulsifiate au suferit un proces de gelificare imediată prin reacţia cu clorură de calciu, devenind astfel microsfere solide care au fost ulterior acoperite secvenţial cu L-poliornitină şi AG la raţii molare corespunzătoare, pentru a împiedica astfel orice cutare a membranei.

Examinarea la microscopul optic a secţiunilor de microcapsule coerente goale sau conţinând insule, după fixare şi colorare cu hematoxilin eozină a fost asociată şi cu integritatea morfologică a membranelor multistratificate precum şi cu eliminarea virtuală a oricărui spaţiu dintre membrană şi insulă (7). Insulele pancreatice de şobolan, câine, porc şi om şi-au menţinut viabilitatea după sfârşitul procesului de preparare precum şi după menţinerea un timp în vitro-cultură (cu cinetică secretorie fiziologică de insulină ca răspuns la stimularea cu glucoză) (5).

Grefele de microcapsule coerente conţinând insule de şobolan Wistar introduse în spaţiul renal subcapsular la şoareci CD$_1$ normali au fost asociate cu menţinerea completă a viabilităţii insulelor şi cu absenţa răspunsului inflamator pericapsular la 30 zile de la transplant (după recuperarea rinichiului şi examinare histologică).

Cum microcapsulele coerente oferă posibilitatea unică de a implanta insule imunoizolate într-un volum foarte mic, un avantaj major al acestora constă în a permite accesul grefelor în locuri care nu erau accesibile înaintea microcapsulelor de mărime obişnuită. Acestea erau implantate în cavitatea peritoneală deoarece nu încăpeau în altă parte datorită mărimii finale a grefelor (120-180 ml pentru un primitor uman). Dimpotrivă, o doză corectivă estimativă de insule umane cu puritate mai mare de 85%, dacă ar fi inclusă în microcapsule coerente ar ocupa doar 5-7 ml, devenind astfel posibilă alegerea altor locuri de grefare, incluzând organele parenchimatoase. În acest scop, s-au făcut cercetări privind implantarea insulelor porcine allogene incluse în microcapsule coerente în locuri multiple: ficat, splină, rinichi, bursa omentală.

Datele iniţiale par să demonstreze că microcapsulele coerente previn în totalitate rejectarea allogrefelor şi nu produc nici o reacţie inflamatorie semnificativă pericapsulară. Consecinţele acestor date preliminare privind eventuala extindere a acestei tehnologii la om sunt promiţătoare.

CONCLUZII

Remisia completă a hiperglicemiei a fost obţinută la 100% din primitori pentru cel puţin o lună de zile şi susţinută la unii pe perioade foarte mari de timp, până la 140 zile posttransplant.

Deoarece volumul microcapsulelor coerente conţinând insule nu depăşeşte câţiva mililitri la mamiferele mari, au apărut posibilităţi noi de implantare la mai multe niveluri. Această ocazie ar putea să rezolve problemele tehnice ale microcapsulelor de mărime obişnuită, permiţând accesul în multiple locuri care să fie mai potrivite cerinţelor de grefare şi funcţiei metabolice a insulelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Bretzel R.G., Hering B.J., International Islet Transplant Registry report, *1996/97 Yearbook of Cell and Tissue Transplantation*, R.P. Lanza & W.L. Chick, edit., Kluwer Academic Press, Dordrecht, 153-160.
2. Calafiore R., Basta G. et al., Alginate/Polyaminoacidic Coherent Microcapsules for Pancreatic Islet Graft Immunoisolation in Diabetic Recipients, in Bioartificial Organs - Science Medicine and Technology, A., *Ann N.Y. Acad. Sci*, 1997, 831,313-321.
3. Lanza R.P. et al., Xenotransplantation of porcine and bovine islets using uncoated alginate microspheres, *Transplantation*, 1995, 59, 1377-1384.
4. Lanza R.P. et al., A simple method for transplanting discordant islets into rats using alginate gel spheres, *Transplantation*, 1995, 59, 1486-1487.
5. Maki T., Otsu I., O'Neill J.J., et al., Treatment of diabetes by xenogeneic islets without immunosuppression, *Diabetes*, 1996, 45, 342-347.
6. Race J.M., LeGrelle M., Bethoux J.P., et al., Macroencapsulation in small animals, in *Pancreatic Islet Transplantation: Volume III, Immunoisolation of Pancreatic Islets*, R.P. Lanza & W.L. Chick, edit., Austin, 1994, 133-138.
7. Soon-Shiong P. et al., Long-term reversal of diabetes by the injection of immunoprotected islets, *Proc Natl Acad Sci*, USA, 1993, 90, 5843-5847.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

ARTICOLE ORIGINALE

TNFα AND IL-6 INVOLVEMENT IN SURGICAL TRAUMA
II. *IN VITRO* CYTOKINE PRODUCTION

G. Dimofte*, Anne Alexander, G. Carlson***, R. Little***, M. Irving****
University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa" Iaşi
*School of Medicine
Department of Surgery, University Hospital"St. Spiridon" Iasi
**Victoria University Manchester, U.K.
Department of Surgery
*** North West Trauma Research Center, Manchester, U.K.

TNFα AND IL-6 INVOLVEMENT IN SURGICAL TRAUMA II. *IN VITRO* CYTOKINE PRODUCTION (Abstract): The study aimed to correlate TNFα and IL-6 dynamics during surgical trauma as well as the changes which appear in the circulating monocytes' response after *LPS* stimulation *in vitro*. Three patients with major abdominal operations were chosen and serial blood samples were taken before, during and after the operation. Normal unmatched individuals were used as control group during a two hours bed resting period. Both TNFα and IL-6 *in vitro* production showed similar patterns with an initial drop and almost full recovery 24 hours after the operation. We propose a model for TNFα and IL-6 role in trauma induced inflammation. **Key Words**: TNFα, IL-6, CYTOKINES DYNAMICS, TRAUMA.

A large variety of body injuries induce reproducible metabolic and biochemical changes. The main stimuli of these responses are afferent neuronal signals from the site of injury and cytokine release from damaged tissues (10). Neuronal block of the operative site can prevent the classical catabolic hormonal response, but has no impact on the APP changes. Although IL-1 and TNFα can induce only a partial APP response (3, 7, 11, 14) there is evidence that both stimulate IL-6 synthesis (2, 12, 18, 20). The biological effects of IL-1, TNFα and IL-6 overlap and it has also been shown that IL-6 inhibits *LPS* induced synthesis of TNFα and IL-1 in peripheral blood monocytes culture (PBMC) (1, 16).

Aims of this study were: a. to define changes in TNFα and IL-6 whole blood responses to *in vitro* stimulation during surgical trauma and the early postoperative period; b. to establish the relationship between plasma cytokines levels and whole blood responses to *in vitro* stimulation.

MATERIAL AND METHODS

PATIENTS

Three male patients were studied. Cancer, jaundice, chronic inflammatory disease or recent history of nonsteroidal antiinflammatory drugs therapy were exclusion criteria. None of the patients were septic at the time of study. Patients 2 and 3 received intravenous nutritional support. Anaesthetic procedures were based on fentanyl, propophol and isoflurane with atracurium or suxamethonium as myorelaxant. Regional analgesia with bupivacaine was used in all patients. Other drugs used within the studied period included antibiotics, omeprazol, heparin and insulin. There were no complications during the observation interval. Patients' characteristics and operation type have been described elsewhere (9).

CONTROLS

An unmatched group of three male volunteers, aged 25-28 years was also studied. All were healthy and under no current medication. Volunteer studies as well as operations were performed between 09.00 and 13.00 hours.

SAMPLES FOR WHOLE BLOOD STIMULATION (WBS)

Fifteen ml of blood were drawn in heparinized syringes (0.3 ml heparin 1000 U/ml: Monoparin, CP Pharmaceuticals Ltd, Wrexham, U.K.) at the following times: preoperative (at admission or 24 hours preoperative), at the time of incision, hourly during the operation and first 2 hours postoperatively, and at 24 hours. Samples from volunteers were obtained after 5 minutes, 1 hour and 2 hours after lying down. Samples were randomly collected from stored blood before transfusion. All samples were incubated within an hour with *LPS* (*Escherichia coli* 0.55, B5, Sigma) at final concentrations of 100 pg/ml, 100 ng/ml and 10 mg/ml. After 24 hours incubation at 37°C samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes and plasma aliquoted and stored at -70°C until assayed.

CYTOKINES ASSAYS

Commercially available "sandwich" EASIA kits (Medgenix Diagnostic, High Wycombe, Bucks, England) were used to measure both TNFa and IL-6. The detection limit for these assays is 3 pg/ml, with an intraassay CV of 1.4-5.6% and interassay CV of 2.2-9.9%. Each sample was assayed in duplicates and all samples from one patient were assayed within the same kit. The standard curve used was the best fitting third degree polynomial regression through the OD of standards, fixed at the lower end at A0=OD of standard 0 pg/ml. To correct for intraoperative haemodilution, haematocrit (Hct) was measured in all samples using the micromethod.

RESULTS

Haematocrit fell during surgery and we adjusted levels to an artificial standard haematocrit of 30%, which did not significantly change the shape of cytokines curves (9).

CYTOKINE PRODUCTION *IN VITRO*

A large interindividual variation (up to 1000%) could be found between corresponding samples. Data were converted to percentages calculated from preoperative values to facilitate analysis. A drop in IL-6 production was noted as early as 1 hour after incision with significant recovery 2 hours post-operation and full recovery at 24 hours (fig. 1). IL-6 production in random samples of transfused blood was negligible (data not shown). TNFα production followed a similar time course to that described for IL-6 (fig. 2). TNFα production in random samples of transfused blood was negligible. A very significant correlation ($r=0.801$, $p<0.0001$) was found between in vitro TNFα and IL-6 whole blood responses in patients (fig. 3). IL-6 and TNFα production tended to increase in a linear fashion in volunteers during the period of bed rest (data not shown).

DISCUSSIONS

This is the first study to assess serial changes of TNFα and IL-6 production in whole blood stimulation (WBS) during and after surgery, with an attempt to correlate these changes with the levels of TNFα and IL-6 present in the serum before stimulation (9). The big advantage of this method is the preservation of natural cell to cell interactions and preexisting concentrations of circulating stimulator and inhibitory mediators (8). The individual dose response curves were also recalculated expressing the values as percentages of those produced by the highest done concentration (10 mg/ml) of *LPS* (proportional response). Such recalculation allowed comparisons without the need to evaluate absolute numbers of monocytes in samples and also avoided the effect of transfused monocytes, that do not respond to *LPS in vitro* stimulation at any concentration (data not shown).

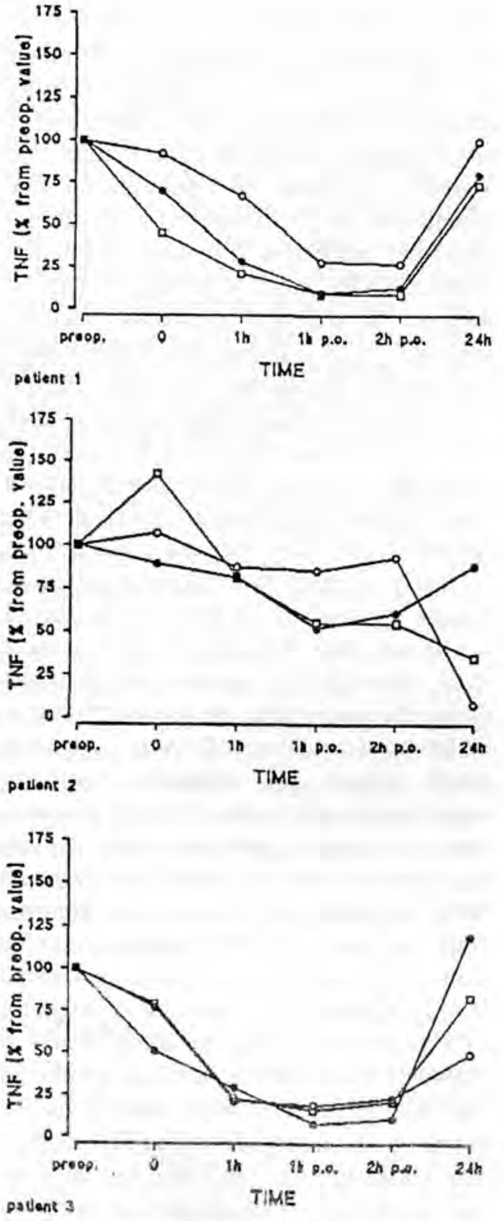


Fig. 1. IL-6 production *in vitro* (LPS stimulation: 10mg/ml-open circles; 100ng/ml-squares; 100pg/ml-solid circles)

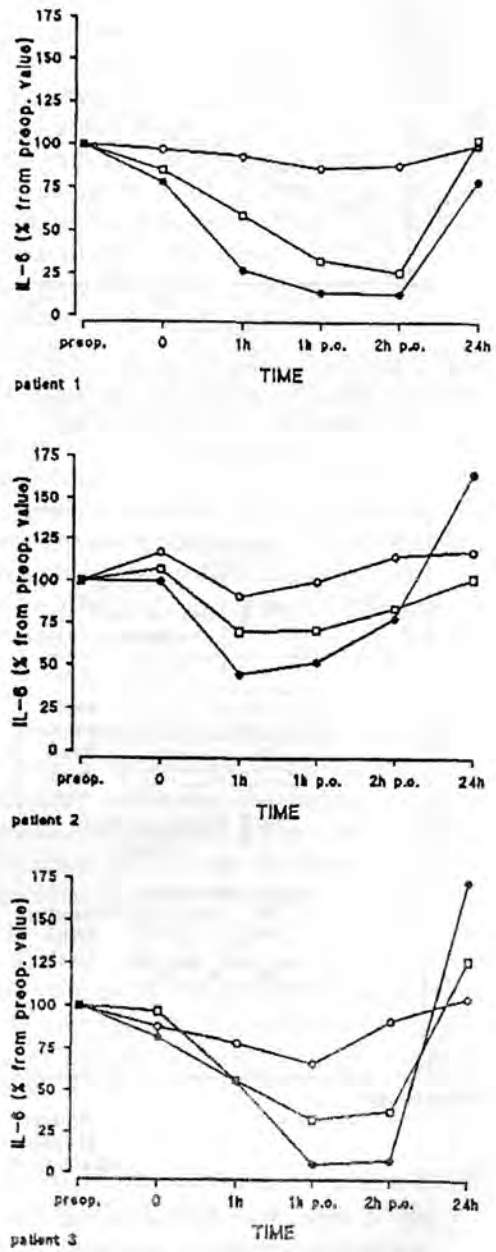


Fig. 2. TNFα production *in vitro* (LPS stimulation: 10mg/ml-open circles; 100ng/ml-squares; 100pg/ml-solid circles)

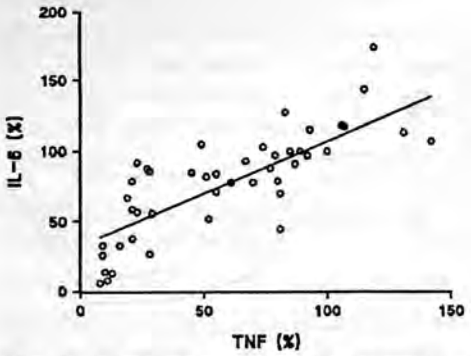


Fig. 3. Relationship between TNFα and IL-6 WBS production as expressed in percentages from the preoperative values ($r=0,801$, $p<0,0001$)

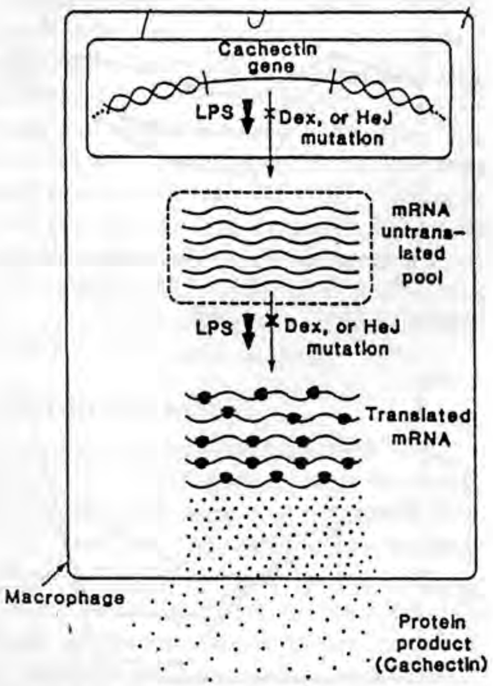


Fig. 4. Intracellular TNF production mechanism (schematic presentation)

IL-6 and TNFα followed very similar time-course changes in all patients and the pattern was opposed to that described in volunteers. The pattern of changes was similar when cytokines production was expressed as proportional response. An explanation of these events using a two step control mechanism (fig. 4) is based on the demonstration of mRNA cytoplasmic pools for both TNFα and IL-6 (4, 5, 13, 15, 19, 24). The response to low doses of *LPS* might be mounted by translating existing cytoplasmic mRNA, while higher stimulation required additional transcription. The marked impairment in responses for low stimulation is consistent with posttranscriptional inhibition. The best correlation between TNFα and IL-6 production (fig. 3) suggests a common mechanism and/or mediator. As it is known that TNFα stimulates *in vitro* production of IL-6 (2, 12, 18) it is possible that IL-6 might control its own production/release mechanism by a negative feed-back. Also a TNFα dose-dependent down-regulation has been previously demonstrated (1, 18). IL-6 increase could explain for early changes in cytokine production, but the involvement of other factors should not be excluded. However changes are short lived, although IL-6 remains at high levels during the experiment. We suggest that accumulation of cytokine mRNA in cytoplasm could trigger an alternative pathway reversing changes in the 24 hours samples. Such an escape mechanism could explain the apparent lack of correlation between WBS and plasma levels (data not shown). Only one point on the TNFα time-curves for patient 2 did not respect the general shape (fig. 2). Changes were reversed for 10 pg/ml *LPS* but further dropped for 10 ng/ml and 10 mg/ml *LPS* stimulation. Since it is affected only the response to high stimulation we believe it an already described IL-6-dependent transcriptional inhibition but only for high levels (17). This mechanism is highly probable since the sample was the only one that contained more than 1 ng/ml IL-6 prior to stimulation (9).

The local control of cytokine production has not been described yet. There is strong evidence to suggest that TNFα is responsible for IL-6 induction *in vivo* (18). We suggest that IL-6 down-regulates both IL-6 and TNFα production. The control mechanism can be switched from a posttranscriptional level to a transcriptional one in the presence of very high IL-6 concentration (17), a situation that must develop in traumatized tissue very soon after injury. Plasma cytokine levels represent cytokines escaped from traumatized tissues and diluted in circulation. Thus we must expect at least 1000 times higher levels of cytokines in traumatised tissue. In the absence of transcriptional inhibition monocytes might escape the control mechanism, possibly due to accumulation of untranslated mRNA.

TNFα has important roles in the development of inflammation and in the local non-specific host defence (4, 12, 23, 24) but systemic effects are without exception very toxic for individuals (4, 21) TNFα physiologic role appears to be local in the development of inflammation, and strict control must prevent dispersion of toxic levels in circulation. On the contrary, IL-6 has mostly systemic effects (22). IL-6 plasma levels have been found to correlate with the magnitude of trauma and with the amplitude of the hepatic APP response, supposed to improve the ability of host survival after injury (6).

Trauma might activate the release of TNFα with a likely role in recruiting regional macrophages to produce TNFα and IL-6. Cascade production of TNFα is prevented by efficient inhibition at posttranscriptional level, after enough macrophages have been recruited in the inflammatory focus. Accumulation of very high levels of IL-6 will inhibit TNFα gene transcription, preventing toxicity due to systemic dispersion. The lag time between trauma and IL-6 dependent inhibition appears to be a necessary step for the local spread of inflammation. The lack of IL-6 transcriptional inhibition is responsible for a peak level reflecting the size of the inflammatory focus and a proportional APP response mounted in the liver. The mechanism of posttranscriptional inhibition is probably responsible for the extinction of short lived inflammatory foci that develop almost constantly in the body during normal healing processes.

TNFα and IL-6 are the main cytokines known to be involved in the inflammatory response to trauma. We suggest a simple model that explains the activation of the cytokines cascade and the detection of free cytokines in plasma during and after surgical operation. Most of the data describing cytokines dynamic during surgical trauma are compatible with our model and we consider it to be a valid framework for further investigations in the complex cytokine network.

REFERENCES

1. Aderka D., Le J., Vilcek J., IL-6 inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor production in cultured human monocytes, U937 cells, and in mice, *J Immunol*, 1989, 143, 3517-3523.
2. Bauer J., Ganter U., Geiger T. et all., Regulation of interleukin-6 expression in cultured human blood monocytes and monocyte-derived macrophages, *Blood*, 1988, 72, 1134-1140.
3. Baumann H., Gauldie J., Regulation of hepatic acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation, *Mol Biol Med*, 1990, 7, 147-159.
4. Beutler B., Cerami A., The biology of cachectin/TNF - a primary mediator of the host response, *Ann Rev Immunol*, 1989, 7, 625-655.

5. Beutler B., Krochin N., Milsark J.W., Luedke C., Cerami A., Control of cachectin (tumor necrosis factor) synthesis : mechanism of endotoxin resistance, *Science*, 1986, 232, 977-980.
6. Brown G.E., Lanser M.E., Control of acute-phase protein production, In : *Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis*, Faist E., Ninnemann J., Green D. eds., Ed. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1989, 219-227.
7. Castell J.V., Gómez-Lechon J.M., David M. et all., Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes, *Febs Lett*, 1989, 242, 237-239.
8. De Groote D., Zangerle P.F.,Gevaert Y. et all., Direct stimulation of cytokines (IL-1b, TNFa, IL-6, IL-2, IFN-g and GM-CSF) in whole blood. I. Comparison with isolated PBMC stimulation, *Cytokine*, 1992, 4, 239-248.
9. Dimofte G., Alexander A., Carlson G., Little R., Irving M., TNFa and IL-6 in surgical trauma I. Serum cytokines dynamics, *Rev Med Chir*, 2001, 105, 3, 307-312.
10. Hall G.M., Desborough J.P., Interleukin-6 and the metabolic response to surgery, *Br J Anaesth*, 1992 ; 69, 337-338.
11. Hasselgren P., Pedersen P., Sax H.C., Warner B.W., Fischer J.E., Current concepts of protein turnover and amino acid transport in liver and skeletal muscle during sepsis, *Arch Surg*, 1988, 123, 992-999.
12. Kohase M., Hernriksen-DeStefano D., May L.T., Vilcek J., Sehgal P.B., Induction of b2-interferon by tumor necrosis factor : a homeostatic mechanism in the control of cell proliferation, *Cell*, 1986, 45, 659-666.
13. Kunkel S.L., Scales W.E., Spengler R., Spengler M., Larrick J., Dynamics and regulation of macrophage tumor necrosis factor a-(TNF), interleukin-1-a (IL-1a), and interleukin-1-b (IL-1b) gene expression by arachidonate metabolites, In : *Monokines and Other Non-Lymphatic Cytokines*, Powanda M.C., Oppenheim J.J., Kluger M.J., Dinarello C.A. eds., Ed. Alan R. Liss Inc., New York, 1988, 61-66.
14. Perlmutter D.H., Dinarello C.A., Punsal I.P., Colten H.R., Cachectin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression, *J Clin Invest*, 1986, 78, 1349-1354.
15. Sariban E., Imamura K., Luebbers R., Kufe D., Transcriptional and posttranscriptional regulation of tumor necrosis factor gene expression in human monocytes, *J Clin Invest*, 1988, 81, 1506-1510.
16. Schindler R., Mancila J., Endres S., Ghorbani R., Clark S.C., Dinarello C.A., Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells : IL-6 suppresses IL-1 and TNF, *Blood*, 1990, 75, 40-47.
17. Schindler R., Mancilla J., Endres S., Ghorbani R., Clark S.C., Dinarello C.A., Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells : IL-6 suppresses IL-1 and TNF, *Blood*, 1990, 75, 40-47.
18. Shalaby M.R., Waage A., Aarden L., Espevik Y., Endotoxin, tumor necrosis factor-a and interleukin 1 induce interleukin 6 production *in vivo*, *Clin Immunol Immunopathol*, 1989, 53, 488-498.
19. Taffet S.M., Regulation of TNF gene expression by lipopolysaccharide, cyclic AMP and interferon, In : *Monokines and Other Non-Lymphatic Cytokines*, Powanda M.C., Oppenheim J.J., Kluger M.J., Dinarello C.A. eds., Ed. Alan R. Liss Inc., New York, 1988, 67-72.
20. Tosato G., Jones D.K., Interleukin-1 induces interleukin-6 production in peripheral blood monocytes, *Blood*, 1990, 75, 1305-1310.
21. Tracey K.J., Beutler B., Lowry S.F. et all., Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin, *Science*, 1986, 234, 470-474.
22. Van Snick J., Interleukin-6 : an overview, *Annu Rev Immunol*, 1990, 8, 253-278.
23. Vilcek J., Palombella V.J., Henriksen-DeStefano D. et all., Fibroblast growth enhancing activity of tumor necrosis factor and its relationship to other polypeptide growth factors, *J Exp Med*, 1986, 163, 632-643.
24. Wong H.W.G., Goeddel D.V., Biological activities and production of TNFα, *Monokines and Other Non-Lymphatic Cytokines*, Powanda M.C., Oppenheim J.J., Kluger M.J., Dinarello C.A. eds., Ed. Alan R. Liss Inc., New York, 1988, 251-260.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

ANTIOXIDANT ENZYMES LEVELS IN CHILDREN WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

Stela Goţia*, Irina Popovici, B. Hermeziu***
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa"Iaşi
School of Medicine
*2nd Clinic of Pediatrics
**Department of Biochemistry

ANTIOXIDANT ENZYMES LEVEL IN CHILDREN WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS (Abstract) : Pathogenic mechanism of chronic inflammation is associated with increased production of superoxide anion and hydrogen peroxide. In the neutralization process of that anions, superoxid dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutation peroxidase (GPx) are key enzymes. Aim of study consists of establishing of some clinic-biological correlations in JRA chronic inflammation in childhood between clinical status and determination of lipoperoxidation products and antioxidative enzymes in the blood. **Material and methods** : Blood samples were obtained from 20 patients admitted in 2nd Clinic of Pediatrics, 4-6 months after onset of disease, diagnosed with JRA, oligoarticular form (6 cases), poliarticular form (9 cases) and systemic form (5 cases), as compared to 10 control subjects. SOD, CAT, GPx were measured comparing with malonildialdehyde (MDA), seric glutation (GSH) and usual inflammatory tests (ESR, fibrinogen, CRP). Determinations were repeated after 6 weeks of treatment. **Results** : In all our cases, level of antioxidant enzymes (CAT, GPx) was decreased at time of diagnosis, concomitant with increased MDA, SOD and inflammatory tests. In most of cases, after 6 weeks of correct anti-inflammatory treatment, levels of enzymatic antioxidant markers were still decreased, as compared to usual inflammatory tests that came back to normal. Persistent decreased antioxidant enzymatic activity was found in cases that need immunomodulatory activity (Methotrexat). **Conclusions** : Determination of antioxidant enzymes level can be considered an evolution marker in JRA. More studies are necessary to find if antioxidant potential of blood can be used as following marker for immunosuppressive therapy. **Key words** : JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, FREE RADICALS, ANTIOXIDANT ENZYMES.

A significant amount of data suggests the major role of free radicals in the pathogenesis of arthritis. The most important free radical species in biological systems are derivatives of molecular oxygen, sulfhydryl or nitrogen compounds (2, 8).

Free radicals are chemical species with one or more unpaired electrons. When O_2 reacts with an atom or molecule with the more usual unpaired electron configuration, it has a tendency to take one electron at a time, resulting in the formation of super oxide ($O_2^{\cdot -}$). A cytoplasmic copper-zinc enzyme, superoxide dismutase (SOD) immediately transfers electrons from the superoxide radical to hydrogen to produce O_2 and H_2O_2 (10, 11). H_2O_2 is then reduced to H_2O by glutathione peroxidase (GPx), a selenium-containing enzyme with the concomitant oxidation of reduced glutathione (GSH). The last pathway probably serves to detoxify H_2O_2 under most conditions (3, 5).

AIMS

To determine the clinic-biological correlations in JRA chronic inflammation in childhood between the serum level of lipoperoxidation products, antioxidative enzymes and usual inflammatory tests.

MATERIALS AND METHODS

Blood samples were obtained from 20 patients (4 - 18 yrs) admitted in the 2nd Clinic of Pediatrics, "Sf. Maria" Hospital, Iaşi diagnosed with:

JRA oligoarticular form (6 cases)

JRA poliarticular form (9 cases)

JRA systemic form (5 cases). Diagnosis was established using American College of Rheumatology Criteria (3).

Our study involves:

Physical examination. We studied the level of articular involvement using physical signs of inflammation: swelling, erythema, heat, pain, and loss of function. Pain was measured using Pain Questionnaires (Ritchie and Lee Index) or for smaller children visual analogue scale (3).

Biological tests:

TABLE I

Biological tests

Usual inflammatory tests	Antioxidative enzymes level Lipoperoxidation products
Hemoglobin	SOD
ESR	CAT
Fibrinogen	MDA
CRP	GPx
	GSH

Determinations of antioxidative enzymes level and lipoperoxidation products was done using:

SOD-method presented by Minami M (7).

CAT-Bach Zubcovu method (1).

MDA- Yagy method modified (9).

GSH and GPx- methods presented by Ellman and Fukuzawa (4, 6).

Determinations were performed at diagnostic time and after 6 weeks of correct treatment, as compared to 10 control subjects.

RESULTS AND DISCUSSIONS

Juvenile rheumatoid arthritis (JRA) is the most common rheumatic disease of childhood and one of important causes of disability. Possible causes include infection, autoimmunity, trauma, and stress leading to chronic inflammation (3).

Free oxygen radicals are involved in chemotactic mechanism. This way, by direct mechanism they produce cellular necrosis and tissue lesions, and by indirect mechanism they stimulate more free radical oxygen production and tissue ischemia (2,5).

Diagnosis was established using American College of Rheumatology Criteria (3):

- Age of onset < 16 years.
- Arthritis in one or more joints.
- Duration of disease 6 weeks or longer.
- Onset type defined by type of disease in first 6 months:
  A.polyarthritis: 5 or more inflamed joints
  B.oligoarthritis: < 5 inflamed joints
  C.systemic: arthritis with characteristic fever.
- Exclusion of other forms of juvenile arthritis.

In our cases, before diagnosis, patients followed at home intermittent, incorrect treatment with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) for 4-6 months. In the hospital treatment consists of NSAID (Paduden, Diclofenac), Salazopirin, physical methods-physiotherapy, and psychotherapy for 6 weeks.

Usual inflammatory tests (ESR, fibrinogen) were increased at the start of the study, and generally decreased after 6 weeks of treatment in hospital. For ESR (normal range 1-7mm/1h) the time of diagnostisis, only 2 cases had normal values, and 13 cases

more than 20 mm/h. After treatment, we found 11 cases with normal ESR, and only 6 with significant increased values. For fibrinogen, situation is quite the same: 2 cases with normal values (2-4 g %o) at the beginning, as compared to 11 cases after 6 weeks. In 18 cases we found increased values at the start time, and 9 cases still have these increased values after 6 weeks. So, even at onset of disease, ESR and fibrinogen were increased, after 6 weeks of proper treatment usual inflammatory tests come back to normal for most of cases.

As compared to this situation, levels of enzymatic antioxidant markers were still modified after treatment.

SOD (superoxide dismutase) is an enzyme with high antioxidant potential (3). In our study we found an increased SOD activity, both at the beginning and after starting the treatment (fig. 1), as compared to significant decreased values at control subjects (2,5-4 USOD/Hb). MDA (malonildyaldehyde) is a lipoperoxidation product. In our study, level of MDA is increased, quite the same as SOD (fig. 5). At normal children values are decreased: we found values between 2-3,5 micromoles/l.

Level of catalase (CAT) in our study was decreased at 19 patients. Only in 3 cases values go back to normal (same values as control subjects) after 6 weeks (fig.2).

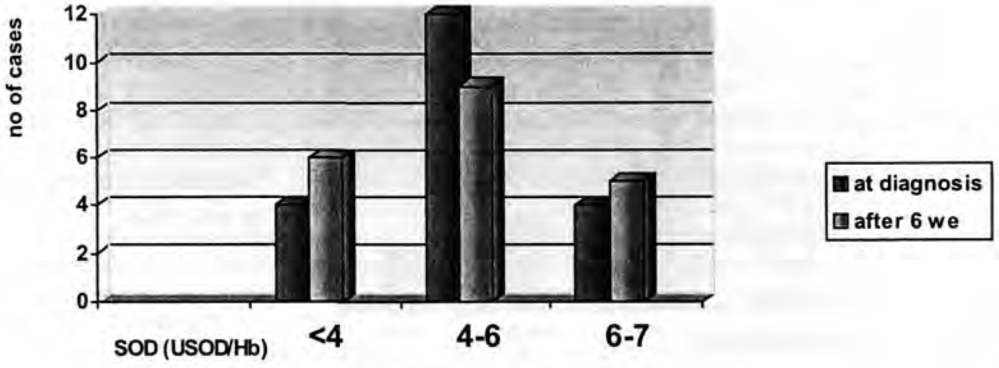


Fig. 1. Evolution of SOD values

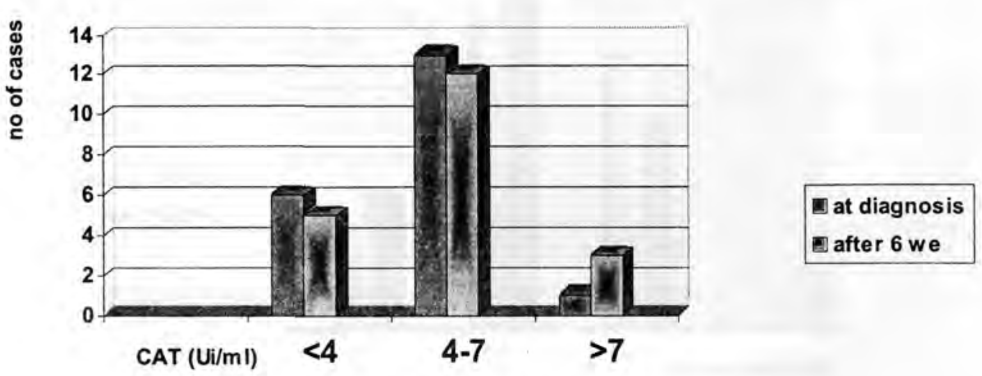


Fig. 2. Evolution of CAT values

Gluthation peroxidase (GPx) is involved in peroxyde epuration, leading to reduce glutathion (GSSH) formation. We found increased level of GSSH and decreased level of GPx as comparing to normal as a result of chronic inflammatory process - at control subjects GPX-18-30 micromoles GSH/min/g Hb, GSH 65-100 migrog/ml (fig. 3, 4).

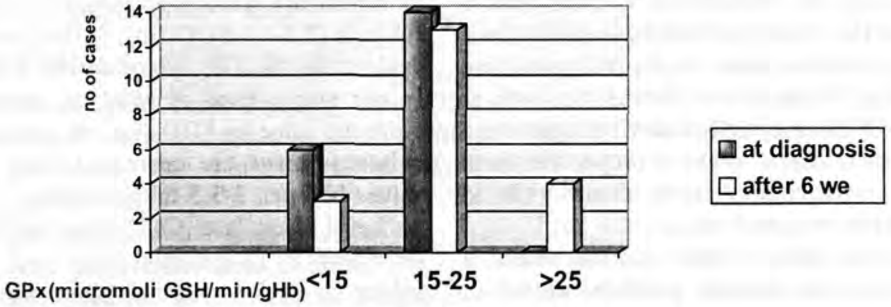


Fig. 3. Evolution of GPx values

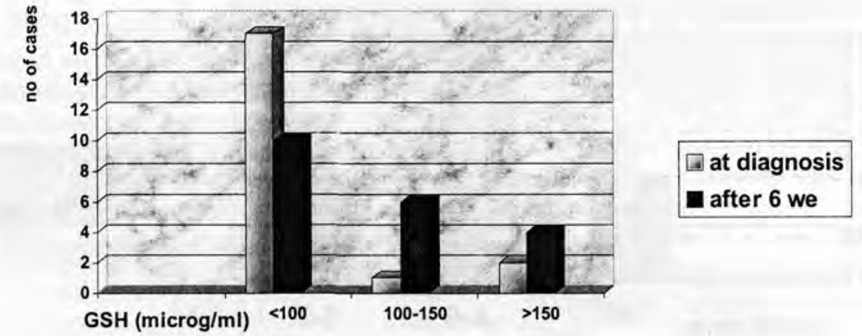


Fig. 4. Evolution of GSH values

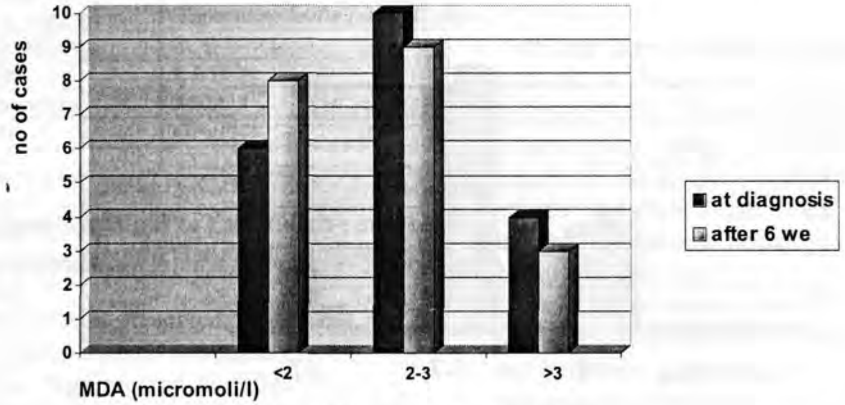


Fig. 5. Evolution of MDA values

Patients with prolonged decreased antioxidant markers also present some symptoms and signs even after NSAID treatment: fatigue, irritability (10 cases), persistent loss of function (5 cases), day or night pain (6 cases).

In these cases treatment with low dose Methotrexat seems to be necessary. Methotrexat (10 mg/m^2/week) is now considered the second step therapy for juvenile rheumatoid arthritis.

CONCLUSIONS

In all our cases, the levels of antioxidant enzymes (CAT, GPX) were decreased at the onset of the disease, concomitant with increased MDA, SOD and inflammatory tests (ESR, Fg, CRP).

In most of cases, after six weeks of proper anti-inflammatory treatment, the levels of enzymatic antioxidant markers were still decreased, as compared to usual inflammatory tests that came back to normal.

A prolonged decreased enzymatic activity at six weeks after onset of proper treatment can be considered one of the criteria for introducing the Methotrexate therapy.

The recommendation of Methotrexate therapy in severe forms of JRA must be sustained by strong arguments. Our study wants to be the first step in this direction.

REFERENCES

1. Aebi H., Catalase, *Methods Enzymol*, 1986, 105, 121-126.
2. Bauerova K., Bezek A., Role of reactive oxygen and nitrogen species in ethiopatogenesis of rheumatoid arthritis, *Gen Physiol Biophys*, 1999, 18, 15-20.
3. Cassidy J.T., Petty R.E., *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Ed. W.B. Saunders, New York, 1995,133-207.
4. Ellman G., Tissue sulfhydryl groups, *Arch Biochem Biophys*, 1959, 82, 70-77.
5. Firenstein G. S., *Textbook of Rheumatology*, Ed. W.B. Saunders, New York, 1997.
6. Fukuzawa K., Gluthatione peroxidase activity in tissues of deficiency vitamin E mice, *J Nutr Sci*, 1976, 22, 405-407.
7. Minami M., Yoshikawa H. A simplified assay method of superoxide dismutase activity for clinical use, *Clin.Chim.Acta,* 1979, 92, 337-342.
8. Ozturk H.S., Cimen M.Y., Cimen O.B., Kacmaz M., Durak I., Oxidant/antioxidant status of plasma samples from patients rheumatoid arthritis, *Rheumatol Int,* 1999, 19, 35-37.
9. Placer Z.A., Cushman L.L., Estimation of product of lipid peroxidation in biological systems, *Anal Biochem*, 1966, 16, 359-364.
10. Popovici I., *Biochemistry-part II*, Ed. Venus, Iaşi, 1998, 167-169, 183-184.
11. Stohs S.J., The role of free radicals in toxicity and disease, *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 1995, 6, 205-228.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

MARKERI ENZIMATICI ÎN CARDIOMIOPATIA ALCOOLICĂ

Irina Popovici*, C. Rezuş, A. Cosovanu****
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
* Disciplina de Biochimie
** Clinica a III-a Medicală

ENZYMATIC MARKERS IN THE ALCOHOLIC CARDIOMYOPATHY (Abstract): Alcoholic cardiomyopathy can ensue from heavy consumption of alcohol over a long period of time. The clinical features include dilatation of the left ventricle, poor myocardial contractility with reduced left ventricular ejection volume, raised tissue enzymes. In numerous experimental data has been observed increased generation of oxygen and ethanol free radicals, indicate that free radicals are implied in myocardial and hepatic damage. Ethanol administration also elicits hepatic disturbances in the avaibility of antioxidant defense. The resulting antioxidative stress leads to enhanced lipid peroxidation and can also affect other important cellular component.

Key words: ALCOHOLIC CARDIOMIOPATHY, FREE RADICALS, ETHANOL, LIPID PEROXIDATION, OXIDATIVE STRESS.

Efectul stress-ului oxidativ asupra miocardului se datorează atât toxicităţii etanolului cât şi a producţiei anionului superoxid O_2^- iniţiatorul formării speciilor reactive de oxygen şi a radicalilor liberi în paralel cu alterarea funcţiei hepatice (3). Producţia excesivă de anion superoxid O_2^- implică mai multe etape începînd cu dezorganizarea membranei celulare prin solubilizarea lipidelor celulare şi influxul de Ca^{++} în celulă, activarea unor proteaze ca urmare a creşterii nivelului Ca^{++} citoplasmatic cu activarea fosfolipazei A_2 membranare, eliberarea de acid arahidonic, precursorul biosintezei de prostaglandine şi tromboxani. (1,2) Oxidarea acetaldehidei la acetat de către xantin- oxidaza, enzimă NAD^+ dependentă este generatoare de anioni superoxid (8). Prin stimularea xantin-oxidazei de către etanol, se formează concomitent cu oxidarea etanolului la acetat şi anionul superoxid O_2^- care va fi convertit în peroxid de hidrogen H_2O_2 de către superoxid-dismutaza (SOD). Peroxidul de hidrogen va fi descompus la rîndul său atît de către glutation-peroxidază cît şi de catalază (7,8,10).

SCOPUL LUCRĂRII

Efectul stress-ului oxidativ asupra miocardului cauzat de toxicitatea etanolului se datorează atât acetaldehidei cât şi a producţiei anionului superoxid O_2^-, iniţiatorul formării speciilor reactive de oxigen şi radicali liberi în paralel cu alterarea funcţiei hepatice.(4)

MATERIAL ŞI METODĂ

Prevalenţa cardiomiopatiei alcoolice fiind destul de scăzută, comparativ cu hepatopatia alcoolică, markerii biochimici au fost studiaţi pe un lot de 25 de consumatori cronici de alcool (>60 grame alcool pur/zi, timp de 10 ani), cu vârste cuprinse între 40-60 de ani diagnosticaţi cu: cardiomiopatie alcoolică (10 pacienţi) şi hepatită cronică alcoolică (15 pacienţi).

Lotul martor sunt donatori de sânge proveniţi de la Centrul de Transfuzii Iaşi.

Activitatea SOD s-a efectuat după metoda descrisă de Minami şiYoshikawa care se bazează pe reacţia de reducere a nitroblue-tetrazolium (NBT) de către pirogalol. Activitatea SOD a fost semnificativ scăzută la pacienţii diagnosticaţi cu hepatită cronică alcoolică (HCA) faţă de loturile diagnosticate cu cardiomiopatie alcoolică (CMA) a căror valori au fost chiar mai crescute decît valorile lotului martor. (fig. 1,2)

Nivelele mai scăzute ale SOD în lotul cu hepatopatie alcoolică pot fi considerate ca argument al afectării hepatice prin scăderea apărării antioxidante.

Malon-dialdehida (MDA) (5) este un indicator al stress-ului oxidativ rezultat în urma acţiunii radicalilor liberi ai oxigenului asupra fosfolipidelor membranare ducînd la distrucţii membranare ca urmare a lipoperoxidării. Metoda utilizată a fost conformă tehnica descrisă de Yagy K. Metoda se bazează pe faptul că pricipalul produs al lipoperoxidării în organism, MDA reacţionează cu acidul tiobarbituric, generând o coloraţie roz a cărei densitate optică faţă de butanol se măsoară în vizibil l=535 nm. Calculele s-au efectuat faţă de un standard 1,1' 3,3' - tetraetoxipropan, de la firma Sigma. Rezultatele au fost exprimate în mmoli DAM/L plasmă.

Din tabelul II se constată faptul că depăşirea sistemelor antioxidante mai ales în CMA determină modificări ireversibile morfologice la nivel membranar cuantificate prin estimarea lipoperoxidării prin valori semnificativ crescute ale MDA faţă de lotul martor.

Activitatea gamma-glutamil-transpeptidazei (GGT) indusă enzimatic de către alcool este un marker al alcoolismului cronic, având valori crescute şi în condiţiile absenţei suferinţei hepatice (fig. 3) (6).

GGT este indusă şi de alte droguri cum ar fi sedative (fenobarbital), antidepresante, anticonvulsivante, agenţi hipolipemici şi estrogeni, prezenţi în unele pilule contraceptive. (tabel III)

Transaminazele serice TGO şi TGP, sunt în general crescute.Valori mari ale TGO se întîlnesc în hepatitele cronice etanolice din etilismul cronic. (tabel IV) Raportul De Ritis > 2 este sugestiv pentru diagnosticul hepatitei cronice alcoolice şi a cirozelor hepatice. Metoda de dozare a transaminazelor serice a fost metoda Reitmann colorimetrică. (fig. 4)

TABELUL I

Valori medii ale activităţii SOD eritrocitare la pacienţii cu HCA şi CMA comparativ cu lotul martor.

	HCA	CMA	Voluntari sănătoşi
Nr.cazuri	15	10	30
SOD (U/Ht x 100)	5,60 ± 0,36*	7,97 ± 0,45*	7,19 ± 0,71*

*P< 0,001

TABELUL II

Valorile medii ale malon-dialdehidei serice (MDA)

	HCA	CMA	Voluntari sănătoşi
Număr de cazuri	15	10	30
μmoli MDA/L	5,07 ± 0,32*	7,69 ± 0,31*	3,74 ± 0,13*

*P<0,001

TABELUL III

Valorile medii ale activității gamma-glutamil-transpeptidazei (GGT) în ser

	HCA	CMA	Voluntari sănătoşi
Nr. de cazuri	10	15	30
GGT(mU/ml)	38,133 ± 3,29*	37,2 ± 3,49*	6 - 30

* P nesemnificativ statistic

TABELUL IV

Valorile medii ale transaminazelor serice TGO şi TGP

	HCA	CMA	Voluntari sănătoşi
Nr. de pacienți	15	10	30
TGO (U.I./L)	67,73 ± 6,75*	52,2 ± 1,53*	2 - 20
TGP (U.I./L)	62,4 ± 6,09**	38,5 ± 5,7**	2 - 16

$^*P < 0{,}05$

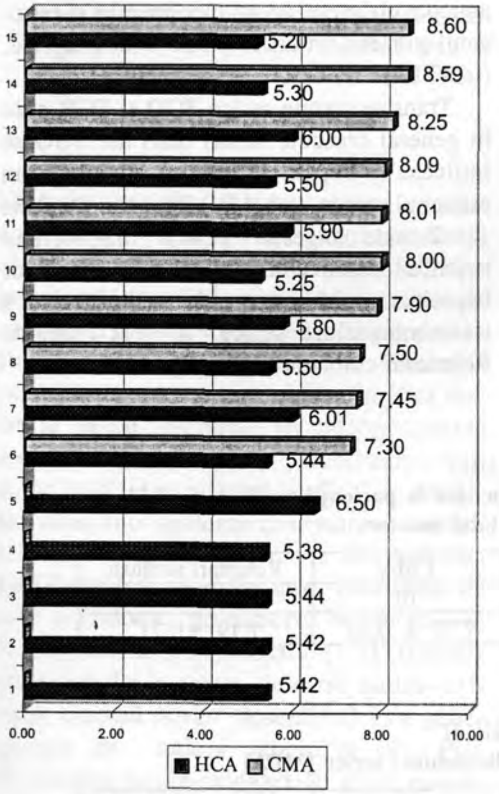


Fig. 1. Valorile medii ale activității superoxid-dismutazei (SOD) eritrocitare la pacienții cu hepatită cronică alcoolică (HCA) şi cu cardiomiopatie alcoolică (CMA).

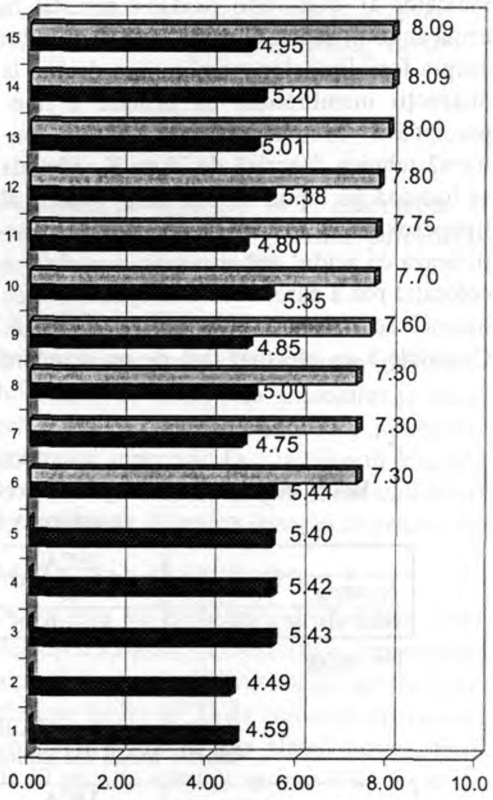


Fig. 2. Valorile malon-dialdehidei (MDA) serice la pacienții cu HCA şi CMA.

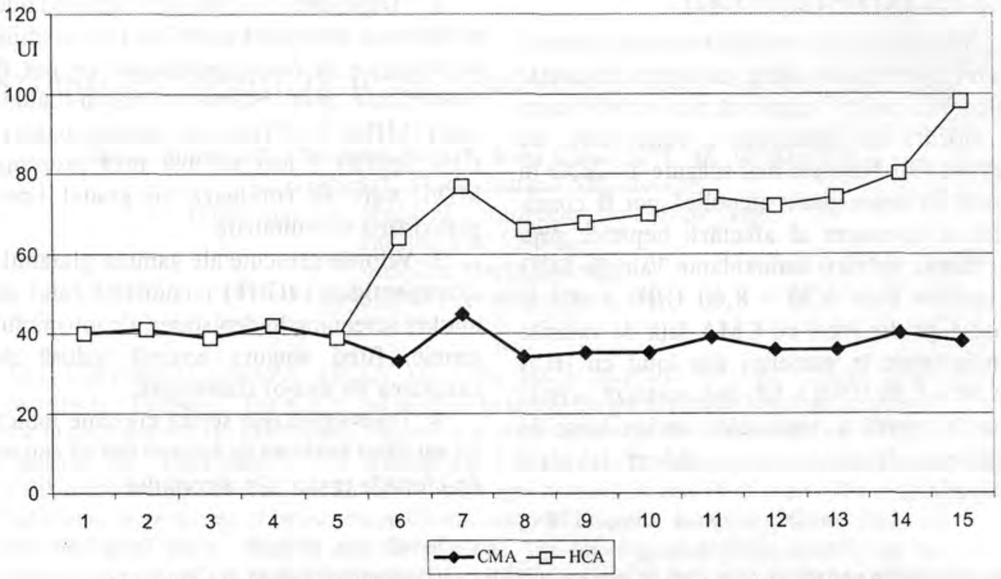


Fig. 3. Valorile serice ale activității gamma-glutamil-transpeptidazei (GGT) la pacienții cu HCA şi CMA.

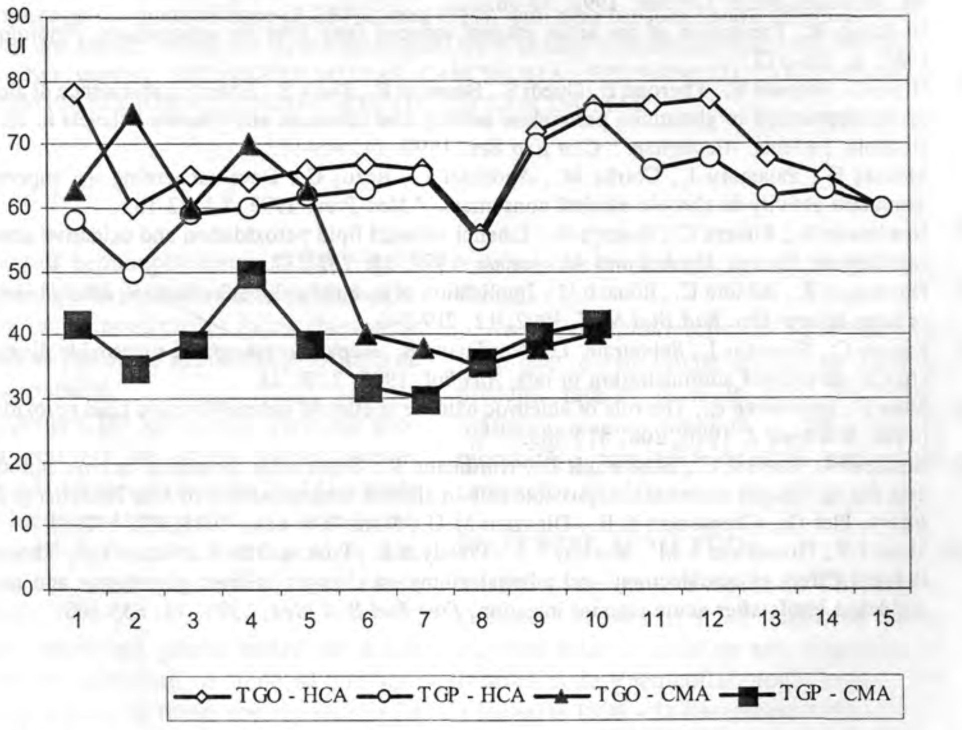


Fig. 4. Valorile activității enzimatice al transaminazelor TGO şi TGP în serul pacienților diagnosticați cu HCA şi CMA.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Variabilitatea activităţii superoxid-dismutazei (SOD) în lotul cu cardiomiopatie alcoolică poate fi explicată prin variabilitatea perioadei de abstinenţă a consumului de alcool (9). Nivelele mai scăzute ale SOD în lotul cu hepatopatie alcoolică pot fi considerate argument al afectării hepatice prin scăderea apărării antioxidante. Valorile SOD cuprinse între 5,30 - 8,60 U/Ht x 100 la pacienţii din lotul cu CMA faţă de valorile înregistrate la pacienţii din lotul cu HCA 2,50 - 4,50 U/Ht x 100 demonstrază perturbarea severă a sistemelor antioxidante în ambele afecţiuni, cu precădere la nivel hepatic.

2. Depăşirea sistemelor antioxidante protectoare determină modificări ireversibile morfologice la nivel membranar ce pot fi cuantificate prin estimarea malon-dialdehidei (MDA)(8). Creşterea nivelului peroxizilor lipidici a fost estimat prin prezenţa MDA, care se corelează cu gradul lipoperoxidării membranare.

3. Valorile crescute ale gamma-glutamil-transpeptidazei (GGT) reconfirmă rolul de marker screening în depistarea alcoolismului cronic, fiind singura enzimă indusă de cantitatea de alcool consumată.

4. Transaminazele serice crescute indică un veritabil sindrom de hepatocitoliză cauzat de efectele toxice ale alcoolului.

BIBLIOGRAFIE

1. Albano E., Tomasi A., Parola M., Comoglio A., Ingelman-Sundberg M., Dianzani M.U., *Free radicals and antioxidants in nutrition*, Corongiu F., Banni S., Dessi M.A., Rice-Evans C. eds., Ed. Richelieu Press, London, 1993, 77-96.
2. Di Luzio R., Prevention of the acute ethanol induced fatty liver by antioxidants, *Physiologist*, 1963, 6, 169-173.
3. Girre C., Hispard E., Therond P., Guedj S., Bourdon R., Dally S., Effect of abstinence of alcohol on the depression of glutathion peroxidase activity and selenium and vitamin E levels in chronic alcoholic patients, *Alcoholism : Clin Exp Res*, 1990, 14, 909-912.
4. Mancaş G., Palamaru I., Cotrău M., Agoroaei L., Rezuş C., Data concerning the superoxide dismutase activity in chronic alcohol consumers, *J Med Prev*, 1993, 1, 133-135.
5. Nordmann R., Ribiere C., Rouach H., Ethanol induced lipid peroxidation and oxidative stress in extrahepatic tissues, *Alcohol and Alcoholism*, 1990, 25, 231-237.
6. Nordmann R., Ribiere C., Rouach H., Implication of free radical mechanisms in ethanol-induced cellular injury. *Free Rad Biol Med*, 1992, 12, 219-240.
7. Ribiere C., Sinaceur J., Sabourault D., Nordmann R., Hepatic catalase and superoxide dismutase after acute ethanol administration in rats, *Alcohol*, 1985, 2, 31-33.
8. Shaw S., Jayatilleke E., The role of aldehyde oxidase in ethanol induced hepatic lipid peroxidation in rat, *Biochven J*, 1990, 268, 579-583.
9. Sinaceur J., Ribiere C., Sabourault D., Nordmann R., Superoxide formation in liver mitochondria during ethanol intoxication : possible role in alcohol hepatotoxicity, in *Free Radicals in Liver Injury*, Ploi G., Cheeseman K.H., Dianzani M.U., Slater T.F. eds., 1985, 175-177.
10. Teare J.P., Greenfield S.M., Marway J.S., Preedy V.R., Punchard N.A., Peters T.J., Thompson R.P.H., Effect of tyroidectomy and adrenalectomy on changes in liver glutathione and malondialdehyd levels after acute ethanol injection, *Free Rad Biol Med*, 1993, 14, 655-660.

STUDIU HISTOPATOLOGIC ÎN CARCINOMUL BRONHOPULMONAR

Doina Butcovan*, Cleopatra Borza*, Irina Chisăliţă, Tr. Mihăescu**,**
C. Grigoraş*, Maria Sultana Mihailovici*
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
*Disciplina Morfopatologie
** Spitalul de Pneumoftiziologie Iaşi

THE HISTOPATOLOGICAL STUDY OF THE BRONCHOPULMONARY CARCINOMA (Abstract) : **Purpose :** The aim of the study is to reveal the predominant histological types of the bronchopulmonary carcinomas diagnosed at the Pneumology Hospital in the period of 1st January 1996 - December 31 1998. **Material and methods :** The study enclosed 196 cases of CBP, representing 174 men and 22 women with ages between 31 and 78 of years. The studied specimens were pieces of bronchoscopical and surgical biopsies, material obtained from the pneumological clinic. **Results and discussions :** The histological analysis revealed the increasing number of the bronchopulmonary carcinoma, mainly to men with mean age of sixty and the predominance of the epidermoid carcinoma (137) and a reduced number of cases of adenocarcinomas (31) and undifferentiated carcinomas (28). The knowing of the histological type of the CBP is very important in the calculation of the prognosis. **Conclusions :** Our study demonstrate the predominance of CBP at men (174), with ages between 55 and 65 years (127 cases) and similar incidences for all histological types of CBP comparative with other territories. **Key words :** BRONHOPULMONAR CARCINOMA, EPIDERMOID CARCINOMA, ADENOCARCINOMAS, UNDIFFERENTIATED CARCINOMAS.

Carcinomul bronhopulmonar (CBP) reprezintă principala cauză de deces printre neoplazii în majoritatea ţărilor industrializate şi continuă să rămână o problemă prioritară de sănătate publică.

Incidenţa CBP are o mare varietate geografică relevată pe studii populaţionale. Astfel, rata incidenţei este de 76,4 la suta de mii de locuitori-Europa, 74,6 la suta de mii de locuitori-America de Nord şi 61 la suta de mii de locuitori-Australia şi Noua Zeelandă (3).

CBP reprezintă prima cauză de deces prin cancer la bărbaţi şi tinde să prezinte aceeaşi poziţie şi la femei (5). În ultimii 20 de ani, decesele prin CBP la femei s-au dublat în ţări ca : Japonia, Norvegia, Polonia, Suedia şi Anglia şi triplat în SUA şi Canada (4).

În SUA, supravieţuirea la 5 ani este 13% iar procentele de vindecare sunt de 13 % în prezent, faţă de 5 % în urmă cu 5 ani. Statistici recente prezintă o rată anuală a mortalităţii prin CBP de 28% din totalul cancerelor (4).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a cuprins 196 cazuri de CBP, reprezentând 174 bărbaţi şi 22 femei, cu vârste cuprinse între 31 şi 78 de ani, diagnosticate la spitalul de Pneumoftiziologie în perioada 1 ianuarie 1996 - 31 decembrie 1998. Specimenele recoltate au fost biopsii chirurgicale şi traheobronşice care au fost prelucrate prin metode histologice obişnuite şi apoi colorate cu hematoxilin eozină, Von Gieson şi tehnici speciale pentru mucus.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În judeţul Iaşi, numărul de cazuri CBP a înregistrat în ultimii ani o creştere minimă dar constantă de cazuri. Din numărul total de cazuri înregistrate în judeţul Iaşi în perioada 1996-1998 (854 cazuri), noi am selectat un număr de 196 cazuri, la care am avut o bază de date completă.

În ţara noastră, în a doua jumătate a secolului XX, s-a înregistrat o creştere continuă a incidenţei CBP la ambele sexe. Din 1962-1987, s-a înregistrat o creştere de la 17,9 cazuri la suta de mii de locuitori la 45,2 la suta de mii de locuitori (la bărbaţi) şi de la 6,2 la 8,5 la suta de mii de locuitori (la femei) (3). Comparativ cu analiza pe plan naţional, studiul nostru (tabel I) a relevat o incidenţă a CBP scăzută la femei (11,22%) şi crescută la bărbaţi (88,77%), ceea ce nu demonstrează tendinţa de egalizare a CBP la cele 2 sexe, susţinută de unii autori (4).

TABELUL I

Incidenţa pe sexe a carcinomului bronhopulmonar în judeţul Iaşi, în perioada 1996-1998

Femei	11,22 %
Bărbati	88,77 %

Repartiţia pe grupe de vârstă (tabel II) relevă scăderea vârstei de debut (40 de ani), comparativ cu datele din literatură (5) în care predominanţa CBP era la vârste cuprinse între 51 şi 70 de ani.

Clasificarea histologică curent folosită (tabel III) este clasificarea OMS-1995 (2), care împarte aceste tumori în 4 grupuri majore: carcinom epidermoid (CE) (35-50%), adenocarcinom (ADC) (15-35%), carcinom cu celule mici (CCm) (20-25%) şi carcinom cu celule mari (CCM) (10-15%).

Din punct de vedere histologic, CBP la cazurile studiate a avut caracter de carcinom epidermoid, adenocarcinom, carcinom cu celule mici şi carcinom cu celule mari.

TABELUL II

Repartiţia pe grupe de vârstă a carcinomului bronhopulmonar în judeţul Iaşi, în perioada 1996-1998

Grupa de vârstă (ani)	37-40	41-50	51-60	61-70	70-80
Cazuri	6	30	55	72	17
%	3,06	15,30	28,06	36,73	8,67

TABELUL III

Incidenţa tipurilor histologice a carcinomului bronhopulmonar

Tipul HP	CE	ADC	CCm	CCM
OMS - %	35-50	15-35	20-25	10-15
Judeţul Iaşi - %	63,38	15,81	5,61	8,16

Studiul nostru demonstrează predominanţa CE (127 cazuri), reprezentând 63.38% din totalul cazurilor studiate.

1. Carcinomul epidermoid (63,38%), în studiul nostru are o frecvenţă superioară celei dată de statistici OMS (35-50%). CE este cel mai frecvent aspect histologic de CBP care pleacă din bronhiile majore şi segmentare şi se dezvoltă pe leziuni de metaplazie epidermoidă. Aspectul microscopic întâlnit este variabil, mergând de la forme bine diferenţiate, cu celule scuamoase mature, la leziuni anaplazice, în care originea scuamoasă ar putea fi recunoscută numai prin microscopie electronică. În formele bine diferenţiate, (fig. 1) se formează perle de keratină cu aspect de lamele concentrice de keratină, centrale, eozinofile, înconjurate de straturi de celule scuamoase.

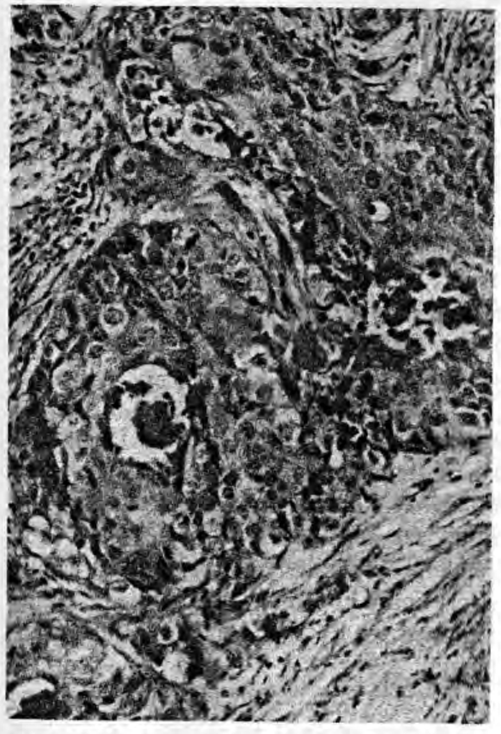


Fig. 1. Carcinom epidermoid bine diferenţiat (HE x 400)

2. Adenocarcinomul (15,81%) este al doilea tip histologic întâlnit în cazuistica studiată, cu incidenţe situate la limita inferioară celor din statistica OMS (15-35%). ADC are originea în epiteliul mucoasei bronşice şi glandele bronşice, dar prezintă frecvent şi o localizare periferică, fiind în relaţie cu cicatrici subpleurale.

În forma bine diferenţiată, tubulo-papilară (fig. 2), glandele tumorale sunt căptuşite de celule cilindrice cu nuclei atipici dispuşi bazal. Noi am relevat în aria tumorală şi aspecte papilare, în care celule tumorale cuboidale sau cilindrice tapetează un ax conjunctiv fibros.

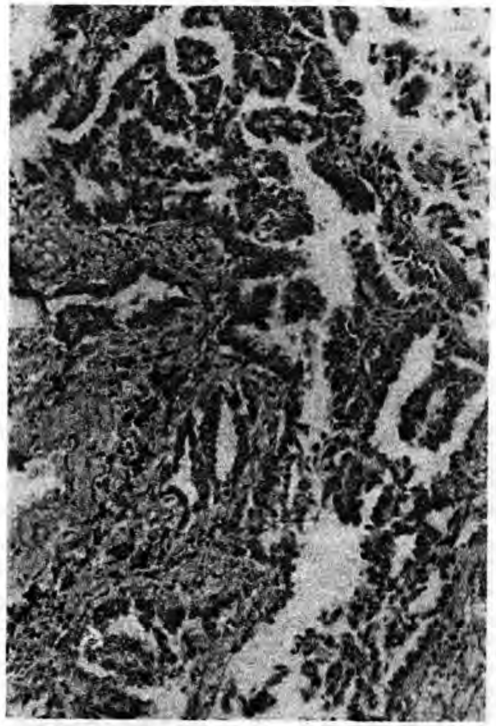


Fig. 2. Adenocarcinom bine diferenţiat, tubulo-papilar (HE x 200)

Glandele tumorale au caracter variat mucigen, de la redus la abundent, aspect demonstrat histochimic, prin coloraţia albastru alcian (AA) (fig. 3). Noi am relevat caracterul secretor şi în coloraţie obişnuită, hematoxilin eozină (HE), în două cazuri: într-un caz tumora forma lobuli neregulaţi, ce conţineau o matrice mucoidă în care erau prezente celule încărcate cu mucus (celule în inel cu pecete) (fig. 4), iar într-un caz am identificat arii cu aspect cribriform. În forma mai puţin diferenţiată se constituie arii tumorale solide, în care pot exista doar schiţe sau sugestii de formare glandulară. Adenocarcinoamele care se constituie în vecinătatea cicatricilor subpleurale pigmentate posttraumatic, postinfarct vindecat, pneumonie reziduală şi tuberculoză veche (1), adesea sunt însoţite de o reacţie desmoplazică, aspect evidenţiat de noi la 3 cazuri.

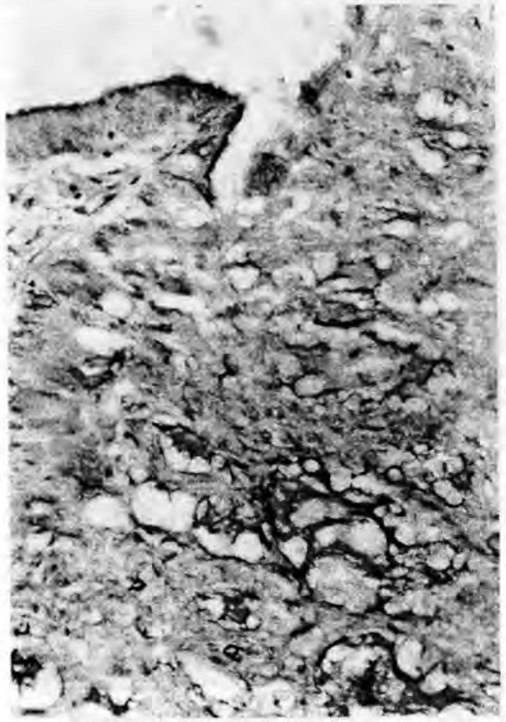


Fig. 3. Adenocarcinom mucigen (AA x 400)

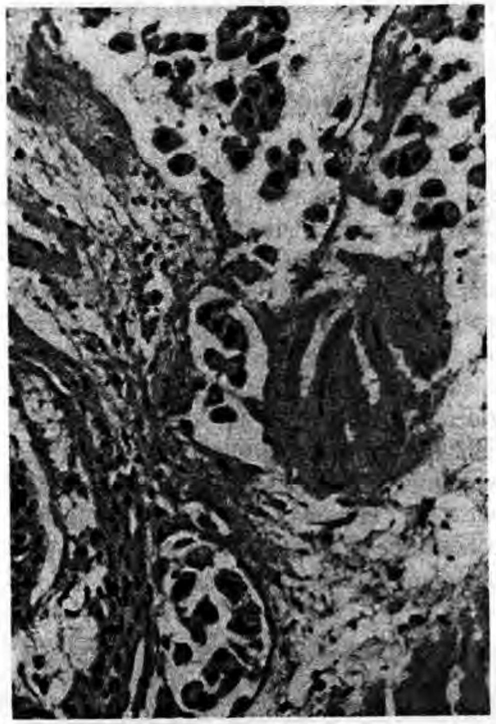


Fig. 4. Carcinom cu celule în inel cu pecete (HE x 400)

În categoria ADC este inclus şi carcinomul bronhiolo-alveolar (4 cazuri), care are originea în bronhiolele mici, se dezvoltă spre canalele alveolare şi îmbracă pereţii alveolari normali sau îngroşaţi prin proces inflamator sau fibroză; celulele tumorale au aspect cilindric, secretă mucus care se acumulează la bază, nucleul având un aspect relativ benign, iar mitozele fiind greu de identificat.

3. Carcinomul cu celule mici, în cazuistica noastră are o incidenţă (5,61%), inferioară incidenţei dată de statistici OMS (20-25%). Carcinomul cu celule mici poate fi divizat după aspectul morfologic (4) al celulelor tumorale în carcinom cu celule mici limfocitiforme, carcinom cu celule intermediare şi carcinom cu celule combinate.

Carcinomul cu celule mici limfocitiforme sau în bob de ovăz (11 cazuri) se distinge prin celule tumorale ovale sau fuziforme, cu nucleu alungit hipercromatic şi citoplasmă puţină, care sunt dispuse în cuiburi sau cordoane. Acest tip histologic, în forma bine diferenţiată poate mima uneori un carcinoid atipic (4).

Carcinomul cu celule mici combinate poate fi asociat în 5% din cazuri (5) cu alte tipuri de carcinoame: CE, ADC, şi CCM; este un aspect care apare mai frecvent după radioterapie şi chimioterapie, pe care nu l-am semnalat în studiul nostru.

4. Carcinomul cu celule mari a înregistrat în studiul nostru o incidenţă (8,16%) de asemenea inferioară incidenţei dată de statistici OMS (10-15%).

Carcinomul cu celule mari (16 cazuri) poate fi divizat după aspectul morfologic al celulelor tumorale în carcinom cu celule nediferenţiate, în care celulele tumorale dispuse în plaje, cu coeziune redusă, anizocitoză, au aspect pleiomorf şi nucleu anaplazic, iar stroma este infiltrată limfocitar (2).

Noi am relevat cele două variante citologice majore: prima variantă reprezintă carcinomul cu celule gigante (3 cazuri), care se distinge prin prezenţa unui număr crescut de celule de talie mare cu unul sau doi nuclei şi mase de necroză largi; a doua variantă reprezintă carcinomul cu celule clare (9 cazuri), caracterizat prin prezenţa unui număr crescut de celule clare, cu citoplasma spălată, dar care, în studiul nostru, se asociază cu alte forme arhitecturale de CBP, forma pură fiind rară.

CONCLUZII

CBP în judeţul Iaşi, în perioada 1996-1998 a înregistrat o creştere minimă, dar constantă, predominant la bărbat (174 cazuri), la vârste cuprinse între 51 şi 70 de ani (127 cazuri).

Histopatologic, s-au relevat cele 4 tipuri morfologice majore, incluse în clasificarea OMS, care au fost în majoritate leziuni bine circumscrise, care au avut incidenţe aproximativ asemănătoare faţă de alte teritorii.

Rezultatele noastre au subliniat că la cele 47 de cazuri de CE bine diferenţiat, în 25 de cazuri există amprenta histologică de metaplazie epidermiodă pe care s-a dezvoltat tumora.

Studiul histologic a relevat şi un număr crescut de adenocarcinoame, unele confirmate prin coloraţiile pentru mucină.

BIBLIOGRAFIE

1. Kish K.K., Roy Y., Ayala A.G. et al., Primary mucinous adenocarcinoma of the lung with signet ring cells, *Hum Pathol*, 1989, 20, 1097-1102.
2. McGee J., Isaacson P.G., Respiratory Disease, *Oxford Textbook of Pathology*, Ed. Oxford Blackweel Company, London, 1992, vol I, 944-947.
3. Robbins S.L., Cotran R.S., Kumar V., Respiratory System, *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 4th edition, Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1989, 797-804.
4. Rubin E., Farber J.L., The Respiratory System, *Essential Pathology*, 2nd edition, Ed. J. P. Lippincot Company, Philadelphia, 1995, 342-345.
5. Soldana M.J., Pulmonary Diseases, In: *Principles and practice of surgical pathology*, Silverberg S.G. eds., Ed. Churchill Livingstone, London, 1988, vol II, 1299-1349.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

ACTINIC KERATOSIS - A HISTOENZYMOLOGICAL STUDY

Tatiana Ţăranu*, Irina-Draga Căruntu, T. Ţăranu***, T. Petreuş******
University of Medicine and Pharmacy „Gr. T. Popa" Iaşi
School of Stomatologic Medicine
*Department of Dermatology
**Department of Histology
School of Medicine
***Department of Anatomy
****Department of Cell and Molecular Biology

ACTINIC KERATOSIS - A HISTOENZYMOLOGICAL STUDY (Abstract): Actinic keratosis or senile keratosis is the most frequent premalign epithelial lesion that occurs in the elderly with a history of prolonged and intense exposure to the UV radiation and with an inborn susceptibility. Although the genetics and risk factors are clear nowadays, the histogenesis of this lesion is still under study. The histoenzymologic tests (such as those that demonstrate the ATP-ase and SDH-ase activity) are very useful for early detection of the structural and biochemical changes within the actinic keratosis lesion. **Key words**: ACTINIC KERATOSIS, SDH-ASE REACTION, ATP-ASE REACTION, MORPHOLOGIC LESIONS

The photo induced skin senescence (heliodermis) shows clinical and morphological features, which are different from the chronological senescence. Actinic keratosis is believed to be the marker of the profound damages of the skin, with a maximum incidence in the sixth and seventh decades of life, at subjects with skin phototype I or II, on skin areas which have been intensively and for long time exposed to the UV radiation (2, 3). Heliodermis mainly results from the destructive action of oxygen free radicals upon the dermis: superoxides, peroxides, hydroxyl radicals and singlet oxygen. These free radicals harm the biological structures, especially the membrane phospholipids (1). The SDH-ase reaction is used to demonstrate Krebs cycle at the mitochondria cristae (5, 6). This process is based on the reduction of the tetrazolium salts by the hydrogen ions. ATP-ase is the enzyme that catalyzes the energy distribution process and also represents a measure of the active transport of the substances through the cellular membranes (5, 6). The mitochondria component (formololabile ATP-ase) is implicated in the oxidative phosphorilation, whereas the membrane component (formoloresistent ATP-ase) plays a major role in the transmembranar active transfer.

MATERIAL AND METHODS

The SDH-ase and ATP-ase activity was confirmed by the examination of 10 skin biopsy specimens originated in actinic keratosis lesions of 10 patients (5 men and 5 women, aged between 62-76 years). The biopsy specimens were taken from the cheeks (6 cases), temporal regions (2 cases) and dorsal aspects of the palms (2 cases). Actinic keratosis lesions were the common and the hypertrophic clinical variants.

Method for SDH-ase (NACHLAS method): To demonstrate the SDH-ase presence, the preparates were immersed into a mixture composed by:

- specific substrate (succinic acid transformed into fumaric acid under dehydrogenase action - the remaining two hydrogen atoms being transferred on the acceptor which, thus, becomes reduced);
- adjuvant necessary to maintain an optimum, highly alkaline pH;
- acceptor constituted by the tetrazolium salts.

Solution A: Natrium succinil 2,7 g combined with 50 ml distillated water; Disodic phosphate buffer 38,5 ml combined with monosodic phosphate buffer 11,5 ml

Solution B: NBT 0,2 g combined with 20 ml distillated water.

Both solutions were mixed; the specimens were included into the mixture and incubated at 37°C for 5-25 minutes until a yellowish hue appeared. The next phase was passing the specimens through an acetone bath to avoid false positive reactions for fat and the final step consisted in their mountation. Results: the enzyme location appeared as blue or blue-gray granules.

Method for ATP-ase (MEISEL and WACHSTEIN): The reaction medium was composed by: trimaleat 0,2 M, pH 7,2, 50 ml, distillated water 22 ml, ATP - 0,025 g, lead nitrate 2% - 3 ml. The specimens were included in this mixture, incubated at 37°C for 20-25 minutes and finally, montated in glycerin. Results: the enzyme appeared as fine, black ground precipitates.

RESULTS

In biopsy specimens from hypertrophic actinic keratosis, the SDH-ase reaction was moderately positive in the cytoplasm of keratinocytes located in basal and spinous layers of the epidermis and had a fine, granular appearance almost everywhere on the cellular surfaces (fig. 1). At the level of the sweat gland adenomers and medium vessels, the reaction for the SDH-ase was quite intense. In biopsy specimens from atrophic actinic keratosis, the SDH-ase was diminished, especially in the basal layer of the epidermis (fig. 2) and it was almost absent in the arteries originated in the middle and profound areas of the reticular dermis (fig. 3). Concerning the ATP-ase activity, the study showed, in all histological variants of the actinic keratosis, a highly positive reaction for formoloresistant ATP-ase in the endothelium of the large vessels, as well as in its smooth muscle cells (fig. 4). In the atrophic histological type of actinic keratosis with important elastotic actinic degenerescence, the enzyme remained positive in the endothelium of the large vessels, but the adventitia of the medium arteries was interrupted (fig. 5). In advanced actinic keratosis, even in the papillary dermis, the vessels lose their capacity to react to physiological stimuli and became nonreactive. Thus, the ATP-ase activity was emphasized by the discontinuities of the vessels' walls (fig. 6). The biochemical alterations found in advanced lesions of actinic keratosis (manifested by damages of the amorphous ground substance and an important inflammation) were followed by severe wall vessels degenerescence, especially in large and medium arteries. At this level, the particular aspects of the vascular structure cause an increased vulnerability and, consequently, lead to a high probability of destruction by photoinduced injuries, specific for skin senescence.

DISCUSSIONS

The degenerative morphological bases from which the actinic keratosis arises are consequences of the metabolic disturbances at the cellular level - tightly and directly correlated with the membrane and vascular damages. The latter ones are inherent to chronological aging and accentuated by photoaging (7). In actinic keratosis, for early detection of the structural and biochemical

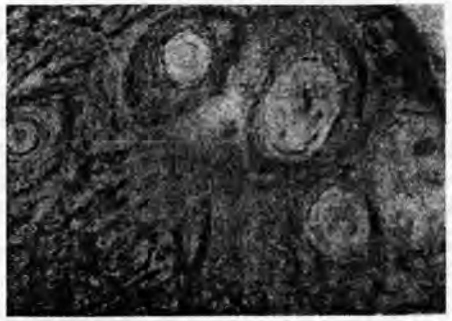


Fig. 1. Moderately positive SDH-ase reaction on the basal and spinous epidermal cells (hypertrophic actinic keratosis) (x 40)

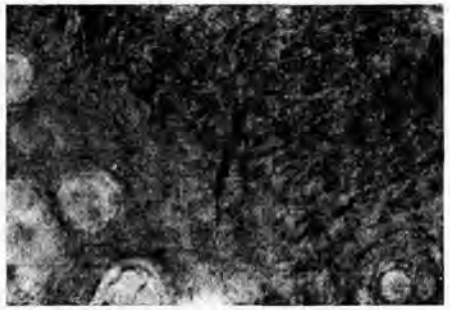


Fig. 2. Weakly positive SDH-ase reaction on the basal epidermal cells (atrophic actinic keratosis) (x 40)

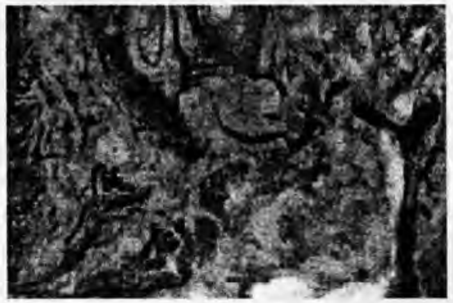


Fig. 3. Lacking of SDH-ase reaction in the vascular structures of reticular dermis (atrophic actinic keratosis) (x 40)

Fig. 5. Highly positive ATP-ase reaction in the endothelium of large vessels (atrophic actinic keratosis) (x 40)

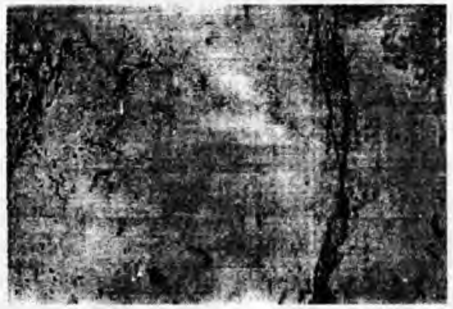


Fig. 4. Highly positive ATP-ase reaction in the vascular structures and smooth muscle (actinic keratosis) (x 40)

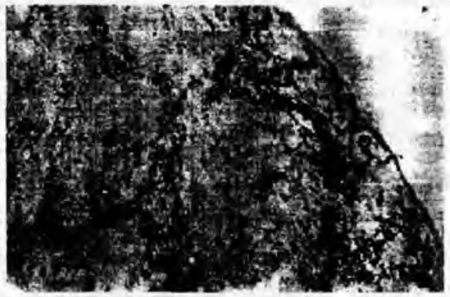


Fig. 6. Weakly positive ATP-ase reaction, emphasized by the discontinuities of the vessels' walls (advanced atrophic actinic keratosis) (x 40)

modifications and for the estimation of their severity, SDH-ase and ATP-ase tests are useful. SDH-ase represents a marker of the energetic cellular activity ; any alteration of this process can generate important molecular disturbances of the cell membranes with subsequent hydroelectrolytic deterioration of cellular homeostasis, responsible for the morphologic and metabolic changes. In numerous cases, the important decrease of SDH-ase (which ensures both the carbohydrate decarboxylation and the conversion of ADP in ATP) corresponds to a diminished activity of ATP-ase. These changes are confirmed by the electron microscopy, which reveals important mitochondrial lesions (swallowing, changes of the mitochondrial cristae and, sometimes, an increased volume with subsequent rupture of the inner and outer membranes). Thus, the tests, which show the SDH-ase and ATP-ase activity, are of great value and importance because the metabolic, functional and structural balance of the cells are closely related to the appropriate function of plasma membranes, expressed by their selective permeability and the energetic level of the oxidative phosphorilation processes. The decrease of ATP-ase and SDH-ase activity demonstrates not only structural lesions but also functional lesions of mitochondria, as well as cellular permeability abnormalities in the epidermis and dermis of actinic keratosis lesions.

REFERENCES

1. Bonne C., Radicaux libres, physiopathologie cutanée et vieillissement, *Biologie de la peau*, Les Editions INSERM, Paris, 1991, 175-183.
2. Dalziel K. L., Aspects of cutaneous ageing, *Clin Exp Dermatol*, 1991, 16 (5), 315-323.
3. Garmyn M., Photoageing and chronic effects, *J Eur Acad Dermatol*, 1997, 9, S65-S66.
4. Gilchrest B. A., Yaar M., Ageing and photoageing of the skin : observations at the cellular and molecular level, *Br J Dermatol*, 1992, 127, suppl 41, 25-30.
5. Lison L., *Hystochimie et cytochimie*, Ed. Gauthier-Villans, Paris, 1960.
6. Pearse E., *Histochemistry - Theoretical and Applied*, Ed. J.A. Churchill, London, 1961.
7. Ramsay C. A., Challoner A. V. J., Vascular changes in human skin after ultraviolet iradiation, *Br J Dermatol*, 1976, 94, 487-493.

NOUTATE

EVENIMENTELE CORONARIENE RECURENTE LA BĂRBAŢI

Sexul masculin este un factor de risc pentru infarct miocardic, dar unele studii au sugerat că printre supravieţuitorii unui infarct miocardic femeile au o evoluţie mai proastă comparativ cu bărbaţi. Examinatorii din studiul FINMONICA recent finalizat au urmărit pe termen lung prognosticul supravieţuitorilor unui infarct miocardic pe baza registrului infarctului miocardic (The FINMONICA MI register),apreciind diferenţele legate de sex în mortalitate ca şi numărul de evenimente şi intervalul de timp dintre ele. Studiul a cuprins 4900 bărbaţi şi femei cu vârsta cuprinsă între 25-64 ani cu infarct miocardic definit sau probabil care au supravieţuit 28 de zile după începutul simptomelor. La primul infarct femeile au fost mai vârstnice şi au avut mai frecvent HTA şi diabet decât bărbaţi şi au avut o proporţie mai mare de evenimente probabile sau definite. După ajustarea pentru vârstă şi regiune geografică, bărbaţi au avut un risc de 1,74 mai mare decât femeile de evenimente coronariene fatale la o urmărire de 5,9 ani. Aceste date sugerează că bărbaţi au un risc mai mare de evenimente recurente fatale decât femeile. (Schreiner P. J. et all., Gender differences in recurrent coronary events, *Eur Heart J*, 2001, 22, 762-768)

F. Mitu

INFLUENŢA TERAPIEI HIPOLIPEMIANTE ÎN REGLAREA METABOLICĂ A DIABETULUI TIP II LA VÂRSTNIC

Georgeta Palel*, Adorata Coman*, Rodica Petrovanu*, Didona Ungureanu**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
*Disiciplina Medicină de Familie - Adulţi,
**Disciplina Biochimie Medicală

METABOLIC EFFECTS OF HYPOLIPEMIANS DRUGS ON AGED TYPE II DIABETES (Abstract): There are multiple lipids anomalies on diabetes. IDDM has, because of insulin lack, increased levels of triglycerides and afferent lipoproteins. NIDDM, especially obese one, linked by insulinoresistance and hyperinsulinemia, has different and complex anomalies by quality and quantity. There is a specific shape for this anomalies named „B phenotype” with high cardiovascular risk: rise LDL-chol charged with TG and low level of HDL-chol. We searched lipoproteins levels and the effects of simvastatin on aged persons (after 60 years). We randomised 158 cases with obese type II diabetes on a case control study. We concluded that only 28% had high TG levels and 71.8% had low levels of HDL-chol. For HDL-chol this percent is higher over 60 years old group (88.75%) ($p<0.001$). Cholesterol has no significant high levels (28.55%) ($p<0.5$), and aged group has almost normal levels of cholesterol and triglycerides ($p<0.0001$). We administered simvastatin (Zocor) on 86% cases, therapeutically doses, during a period of 6 months to one year. Making lipidograms initially, after 6 months and a year, we proved good effects of Zocor, on lipoproteins levels: rise levels of HDL-chol ($p< 0.005$), moderate effect on LDL-chol ($p<0.01$). At the same time the treatment improving the glucose tolerability to both groups ($p<0.002$). **Key words**: AGED NIDDM, DYSLIPIDEMIA, HYPOLIPEMIA.

Majoritatea vârstnicilor peste 60 ani prezintă factori de risc cardiovasculari, incluzând anomaliile lipoproteice, fumatul, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat. Este statuat că şi după 60 ani, factorii de risc cardiovasculari au valoare predictivă negativă (1, 3).

Diabeticii asociază anomalii ale lipoproteinelor serice atât în tipul I cât şi în cel de tip II, mai ales după mai mult de 5 ani de evoluţie. Diabetul noninsulinodependent obez prezintă un tablou lipidic complex şi este direct asociat cu insulinorezistenţa şi hiperinsulinismul. Ambele tipuri de diabet au drept caracteristică dislipidemia dominată de creşterea trigliceridelor, mai ales în condiţiile în care diabetul nu este suficient echilibrat. În diabetul tip II dislipidemia este mai complexă iar legăturile dintre anomaliile de glicoreglare şi valorile crescute ale lipoproteinelor serice sunt complexe şi se influenţează reciproc. Diabetului de tip II i se asociază un fenotip lipoproteic specific, numit „fenotipul B”, cu risc crescut cardiovascular. Se caracterizează prin valori ale LDL-col crescute, particulele de LDL-col sunt încărcate cu trigliceride şi au dimensiuni reduse, nivele scăzute ale HDL-col, valori moderat crescute ale colesterolului total.

SCOPUL STUDIULUI

Studiul de faţă, clinic prospectiv, de tip caz-control, are drept scop conturarea particularităţilor tabloului dislipidemiilor la vârstnicii diabetici şi răspunsul vis a vis de dislipidemie,la terapia hipolipemiantă.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am studiat 158 cazuri cu diabet noninsulinodependent obez, investigaţi în Ambulatorul Spitalului Sf. Spiridon, Iaşi, în perioada 1998-1999, 70% bărbaţi şi 30% femei. Am administrat hipolipemiante orale, simvastatin (Zocor), la 86% din cazuri, în doze terapeutice, timp de 6 luni - 1 an.

Pacienţii au fost examinaţi clinic (inclusiv TA, examen FO), s-a efectuat EKG, probe biologice (glicemie, glicozurie, colesterol total, trigliceride, HDL-col, LDL-col, calculat prin formula Friedwald). Lotul martor s-a constituit din pacienţii sub 65 ani. Concomitent s-a urmărit răspunsul la terapia hipolipemiantă. Bolnavii au primit medicaţie asociată cu antidiabetice orale, antihipertensive, după scheme prestabilite şi nu s-a modificat regimul administrărilor în timpul studiului.

REZULTATE

Am evidenţiat că numai 28% din cazuri aveau nivele crescute ale trigliceridelor (peste 200 mg/dL), 28,85% cazuri aveau colesterolul total crescut (peste 200 mg/dl), în timp ce 71,8% aveau nivele scăzute de HDL-col (sub 35 mg/dL) (Tabelul I).

Compararea celor două loturi de vârstă diferită arată că lotul sub 65 ani prezintă 87,50% din dislipidemii cu valori mari ale colesterolului total şi trigliceridelor, în timp ce acelaşi aspect se întâlneşte la 12,50% dintre pacienţii peste 65 ani ($p<0,001$).

TABELUL I
Valorile medii ale lipidelor in cele două loturi de studiu

Repere biologice	Valori medii	<65 ani nr. cazuri	>65 ani nr. cazuri
Colesterol total	28,55%	87,50%	12,50%
Trigliceride	28%	87,50%	12,50%
HDLcolesterol	71%	61,15%	88,75%

TABELUL II
Variaţia constantelor biologice după terapia cu statine

Repere biologice	variaţia	<65 ani nr. cazuri	>65 ani nr. cazuri
HDLcol	creste	52,3%	58,5%
LDLcol	scade	62,6%	70,13%
glicemia	scade	83%	84%

Pentru HDL-col aceste procente sunt mai mari la grupul peste 65 de ani (88,75%) ($p<0,001$). Nivelele de colesterol nu sunt semnificativ crescute (28,55%) ($p<0,5$), iar la grupul peste 65 ani nivelele de colesterol şi trigliceride sunt în proporţie de 87,5% normale ($p<0,0001$).

Controlul lipidogramei la 6 luni şi un an evidenţiază efectele asupra lipoproteinelor serice: creşterea HDL-col ($p<0,005$), efect moderat de scădere a LDL-col ($p<0,01$). Se constată o îmbunătăţire a metabolismului glucidic independent de regimul alimentar şi terapia asociată cu biguanide ($p<0,002$), la ambele grupuri (Tabelul II).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Se constată că profilul lipidic al diabeticului vârstnic are drept caracteristică scăderea HDL-col şi mai puţin valorile crescute ale colesterolului total şi trigliceridelor, frecvenţa valorilor crescute de LDL-col este moderată.

În acest context, răspunsul la tratament hipolipemiant este semnificativ, mai ales pentru creşterea HDL-col ($p<0,005$). Scăderea LDL-col este înregistrată la cazurile cu valori mari ale colesterolului ($p=0,01$). Cele două loturi nu prezintă diferenţe semnificative legat de efectul terapiei hipolipemiante. Metabolismul glucidic este de asemenea îmbunătăţit indiferent de vârstă şi terapia asociată.

Populaţia peste 65 ani prezintă anumite caracteristici în ceea ce priveşte implicarea riscului cardiovascular asupra mortalităţii şi morbidităţii cardiovasculare (1, 7). Până la 75 de ani se observă un declin al riscului asociat cardiovascular, deoarece se aplică legea selecţiei naturale: indivizii cu „high risk” mor (1). Pe de altă parte o interpretare corectă a influenţei riscului cardiovascular este alterată de mortalitatea prin comorbidităţi (3). Este importantă constatarea că nu se ia în considerare „timpul de expunere” la factori de risc.

Chiar dacă au valori moderate, factorii de risc nu intră în categoria modificărilor specifice vârstei, în acest caz trebuie considerat şi timpul de expunere care amplifică riscul (6).

Procentul mare de bărbaţi la grupul de studiu atenuează caracteristicile lotului deoarece se ştie că femeile la menopauză prezintă o accentuare a dislipidemiilor secundară modificărilor hormonale (1, 2).

Constatarea că HDL colesterol este fracţiunea lipoproteică cel mai frecvent alterată în cazul pacienţilor cu diabet tip II, după 65 ani, este întâlnită şi în literatură (1, 4, 7). De aceea HDL-col este un predictor important al riscului cardiovascular la vârstnici. Riscul relativ al colesterolului total ca predictor al morbidităţii cardiovasculare, scade cu vârsta (3).

Influenţa terapiei este comparabilă la cele două loturi. În ceea ce priveşte efectul asupra morbidităţii şi mortalităţii este discutabil. Bronx Aging Study evidenţiază că HDL-col < 30mg/dL este semnificativ asociat cu creşterea riscului de moarte subită la bărbaţi şi LDL-col > 171mg/dL, la femei (6). Colesterolul total nu este predictor de risc cardiovascular la vârstnici, peste 70 ani (3).

Utilitatea administrării medicaţiei normolipemiante, mai ales statine, este dovedită şi peste 65 ani, fără efecte secundare semnificativ crescute (lovastatina, studiul EXCEL) (5). Ca o coroborare a acestor rezultate sunt concluziile studiului 4S care arată scăderea mortalităţii prin boli cardiovasculare aterosclerotice cu 42%, prin utilizarea medicaţiei hipolipemiante, la toţi indivizii din studiu, indiferent de vârstă (7).

CONCLUZII

Profilul lipidic al diabeticului obez vârstnic este caracterizat, în primul rând, de scăderea HDL-col şi apoi de creşterea LDL-col.

Valorile colesterolului nu prezintă creştere semnificativă; terapia cu statine (simvastatin) a dus la îmbunătăţirea valorilor lipidice atât în lotul sub 65 ani cât şi peste această vârstă; în aceleaşi condiţii de regim igieno-dietetic (regim alimentar, efort fizic, medicaţie asociată), asocierea statinelor duce la îmbunătăţirea valorilor glicemice, probabil prin corecţia dislipidemiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Barret-Connor E., Suarez L., Khaw K.-T., Ischaemic heart disease risk factors after age 50, *J Chronic Dis*, 1994, 37, 903-908.
2. LaRosa J.C., Dyslipoproteinemias in women and the elderly, *Med Clin N Am*, 1994, 78, 163-180.
3. Krumholz H.M., Seeman T.E., Merril S.S., Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years, *JAMA*, 1994, 272, 1335-1340.
4. Pacala J.T., The relation of serum cholesterol to risk of coronary heart disease: implications for the elderly, *J Am Board Fam Pract*, 1990, 3, 271-282.
5. Shear C.L., Franklin F.A., Stinnet S., Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study rezults, *Circulation*, 1992, 85, 1293-1303.
6. Zimetbaum P., Frishman W.H., Ooi W.L. et al, Plasma lipids and lipoproteins and the incidence of cardiovascular disease in elderly: The Bronx Aging Study, *Arterioscler Thromb*, 1992, 12, 416-423.
7. ***, Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the SSSS, *Lancet*, 1994, 344, 1383-1389.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

TERAPIA ANTENATALĂ CU CORTICOSTEROIZI ŞI EFECTELE ASUPRA COMPLICAŢIILOR PREMATURITĂŢII

Luminiţa Păduraru*, D. Păduraru, Maria Stamatin***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
*Disciplina Neonatologie
**Disciplina de Anatomie

ANTENATAL CORTICOSTEROID THERAPY AND THE EFECTS ON COMPLICATIONS OF PREMATURITY (Abstract): The respiratory distress syndrome (RDS) in the preterm neonates is the most frequent cause of morbidity and mortality in neonatal units. Corticosteroids were shown to have multiple beneficial effects in maturating fetal surfactant and in decreasing the incidence and severity of RDS, intraventricular hemorrhage and necrotizing enterocolitis. **Material and methods.** The authors studied 65 premies treated antenataly with corticosteroids versus 68 preterm neonates that didn't benefit from this therapy. All cases presented life treatening distress by various causes. There were evaluated the incidence of hyaline membrane disease, incidence related with gender, gestational age, the severity of respiratory distress (Silverman score), influence of the therapy on Apgar score, onset of simptomes and haematologic status, necessity of assisted ventilation and neonatal mortality. **Results.** We found a significant decrease in the incidence of RDS (40%), severity of vital life-threatening distress and neonatal mortality (60%). There were no significant side effects for the babies treated versus untreated. **Conclusions.** Antenatal steroids given to the mother in imminence of premature birth are for real benefit in reducing neonatal mortality, increasing the number of survivors among small prematures and improving their quality of life. Even life threatening distress from other causes seem to be less severe, and even an incomplete course therapy conduces to decrease of distress severity. **Key words**: ANTENATAL CORTICOSTEROIDS, PREMATURITY, LIFE-THREATENING NEONATAL DISTRESS.

Bazele ştiinţifice ale terapiei prenatale cu steroizi în vederea accelerării maturizării fătului uman ameninţat de a fi născut prematur au pornit de la studii pe animal (11,12) şi s-au lansat după 1972 şi la om (4,6,8,13). Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy (4) a publicat primele date convingătoare la om care susţin scăderea statistic semnificativă a incidenţei bolii membranelor hialine (BMH) şi a mortalităţii neonatale, ca urmare a efectului preventiv al corticosteroizilor prin maturarea structurilor pulmonare. Alţi autori (14) neagă eficacitatea statistic semnificativă, recomandând evitarea administrării în ruptura prematură de membrane. Terapia prenatală cu corticosteroizi mimează efectele glucocorticoizilor endogeni. La nivelul plămânului fetal răspunsul la glucocorticoizi implică stimularea sintezei unui număr de proteine, incluzând toate componentele surfactantului ca şi enzimele cheie lipogenice (1).

Tratamentul prenatal atât cu beta cât şi cu dexametazonă în anumite doze asigură nivele fiziologice în plasma fetală, suficiente pentru a produce ocuparea aproape maximală a receptorilor şi inducerea sintezei proteinelor ţintă. În cursul tratamentului se menţin nivele crescute de glucocorticoizi, iar valorile revin la normal în 2 zile după ultima doză (9,10).

O expunere relativ scurtă a fătului uman la glucocorticoizi accelerează procesul normal al dezvoltării la nivel pulmonar dar şi la nivelul altor ţesuturi şi reduc afectarea datorată imaturităţii. S-a redus incidenţa hemoragiei intraventriculare secundar (8) sau chiar independent de scăderea incidenţei BMH. Influenţe benefice s-au obţinut şi asupra incidenţei enterocolitei ulcero-necrotice (3,5), persistenţei canalului arterial (3,8) sau îmbunătăţirea scorului Apgar la naştere (7).

Pentru fiecare 100 astfel de nou-născuţi expuşi antenatal la corticosteroizi, vor supravieţui cu 9,7% cazuri mai mult decât în absenţa acestei terapii. Evoluţia pe termen lung nu a remarcat nici un efect negativ al administrării corticosteroizilor antenatali (6).

Schema terapeutică (13) presupune administrarea de betametazonă sau dexametazonă după cum urmează: betametazonă: 2 doze a câte 12 mg i.m. la 24 de ore interval sau dexametazonă 4 doze a câte 6 mg i.m. la 12 ore interval, naşterea fiind de dorit să se producă la 24-48 de ore de la ultima doză. Administrarea i.v. va expune atât mama cât şi fătul la concentraţii iniţial crescute de hormon - faţă de administrarea i.m., generând astfel riscul efectelor secundare acute. Conceptul efectului terapeutic de 1-7 zile a condus la repetarea curei săptămânal până la maturare sau până la 34-36 săptămâni. Riscurile potenţiale: insuficienţă adrenală, insuficienţă în creşterea intrauterină (2), risc infecţios amplificat, cardiomiopatie hipertrofică fetală (15)(reversibilă după 6-12 luni). Ballard (1) nu recomandă repetarea de rutină a curelor dacă gravida nu se află în iminenţă de naştere.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au studiat 133 prematuri născuţi în Clinica I Obstretică-Ginecologie a Maternităţii „Cuza Vodă" în perioada oct 1997 - dec 2000 care au prezentat detrese vitale postnatal. S-au urmărit: contextul matern, aspecte legate de sex şi grad de prematuritate, scorul Apgar, debutul si severitatea detresei respiratorii, modalităţile de suport respirator şi eficacitatea lor, complicaţiile şi evoluţia acestor cazuri în corelaţie cu administrarea profilactică a corticosteroizilor antenatal.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din 133 prematuri luaţi în studiu în perioada amintită, 65 cazuri (48,86%) au primit tratament antenatal cu betametazonă (Celestone) sau dexametazonă, în vederea prevenirii complicaţiilor prematurităţii, mai ales a bolii membranelor hialine prin deficit de surfactant. Restul (68 cazuri - 51,14%) nu au beneficiat de acest tratament, fie datorită faptului că naşterea a avut loc neasistată medical, fie gravida s-a prezentat în expulzie iminentă, fie gravida nu a fost dispensarizată sau datorită precauţiei de a administra corticosteroizi la gravidele cu semne clinice de infecţie (fig. 1).

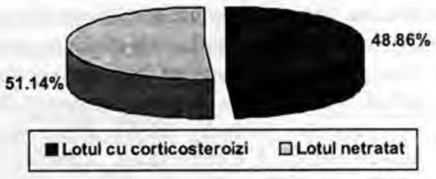


Fig. 1. Ponderea administrării steroizilor

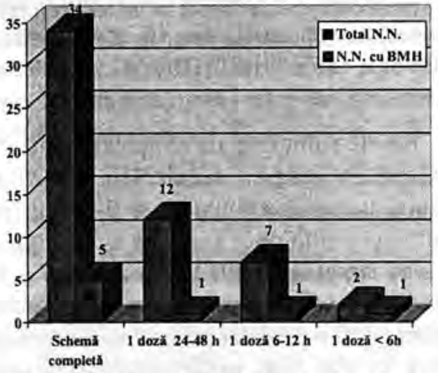


Fig. 2. Incidenţa BMH funcţie de schema terapeutică

Doar 34 cazuri (25,56%) au beneficiat de 2 doze a câte 12 mg i.m. Celestone, la 24 ore interval, ultima doză cu 24-48 de ore înainte de naşterea prematură. Dintre aceştia, doar 5 cazuri au dezvoltat totuşi BMH (3,76%), însă 29 cazuri (21,80%), deşi au prezentat detrese vitale post natal, acestea nu au fost cauzate de BMH. 12 cazuri (9,02%) au primit o singură doză cu 24 ore înainte de naştere (naşterea nemaiputând fi amânată prin mijloace de tocoliză), doză ce s-a dovedit eficace, deoarece un singur caz a prezentat BMH. Acelaşi lucru se poate afirma despre cele 7 cazuri (5,26%) care au fost tratate cu o singură doză administrată cu doar 6-12 ore înainte de naştere. La 2 cazuri (1,50%), administrarea s-a făcut cu mai puţin de 6 ore înaintea naşterii şi dintre aceştia doar un caz a dezvoltat BMH; caz care a şi decedat ulterior în primele 48 de ore de viaţă, probabil datorită ineficacităţii profilaxiei, dar şi datorită faptului că gradul de imaturitate era crescut - vîrsta gestaţională fiind de 28 săptămâni (fig.2).

Din lotul celor 65 copii ce au beneficiat de terapia antenatală, 8 cazuri (12,30%) au prezentat totuşi detrese respiratorii vitale (DRV) datorate BMH. În comparaţie, din grupul celor 68 copii netrataţi, 39 cazuri (57,35%) au suferit de BMH, constatându-se astfel o scădere a incidenţei BMH între cele 2 loturi cu peste 40% (fig. 3).

Repartiţia pe sexe a loturilor studiate arată că incidenţa BMH - ului este mai crescută la sexul masculin, acesta fiind recunoscut ca factor de risc. În schimb nu se observă o protecţie preferenţială a terapiei preventive cu corticosteroizi împotriva BMH, pentru un anume sex.

Incidenţa BMH a fost mai mare la grupa de vârstă 28-34 săptămâni în loturile netratate (40%) şi mai mică la loturile tratate (3%, 6%, 8,3% la vârstele 32-34, 28-32 respectiv sub 28 săptămâni) (fig.4) .

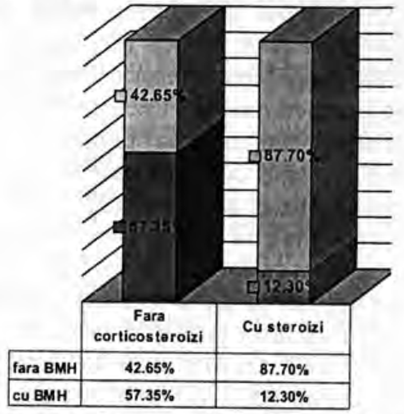


Fig. 3. Scăderea incidenţei BMH în lotul tratat

Scorul Apgar scăzut la 1 minut (între 0-3) a fost mai frecvent (41 cazuri - 30,82%) în lotul netratat decât în lotul cu steroizi (20 cazuri - 15,03%) şi mai important, la 10 minute Apgar-ul s-a menţinut scăzut la 18 cazuri din copiii netrataţi faţă de 3 din lotul cu betametazonă. Scorul Apgar la 10 minute a fost între 4-6 la 39 copii din cazurile tratate. Aceasta se explică prin faptul că cei 20 copii cu Apgar mic (0-3) la 1 minut, au putut fi eficient reanimaţi în primele 10 minute. În comparaţie, în lotul neprofilactizat, din 26 copii cu Apgar 4-6 la 1 minut, doar 7 au evoluat favorabil, cu Apgar 7-10 la 10 minute. La aceştia s-a adăugat singurul caz cu Apgar 7 la 1 minut din lotul netratat.

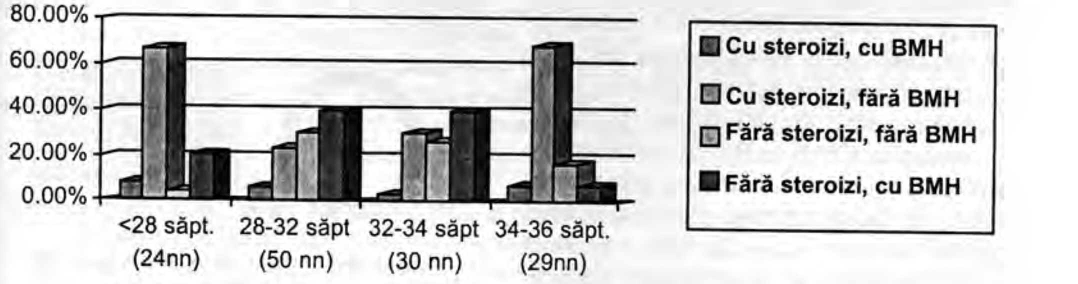


Fig. 4. Influenţa steroizilor antenatal asupra BMH la diferite vârste de gestaţie

Între DRV medii (scor Silverman 4-6), 82 cazuri (61,65%) se constată predominenţa cazurilor profilactizate cu betametazonă (50 cazuri), pe când din detresa vitală (DV) severă (Silverman > 6) (51 cazuri - 38,35%) majoritatea au fost cei care nu au primit betametazonă (47 cazuri - 35,33%).

Debutul simptomelor clinice a fost precoce la copiii cu BMH care nici nu au fost profilactizaţi antenatal (35 cazuri) şi tardiv (mai mult de 10 ore) la cei mai mulţi din lotul tratat cu corticosteroizi (30 cazuri). Durata detresei la supravieţuitori a fost sub 48 de ore (scurtă) la majoritatea celor din lotul tratat (47 cazuri) şi peste 48 de ore mai ales la cei cu BMH din lotul netratat (28 cazuri). Se poate spune că betametazona antenatal ar putea contribui la scăderea duratei detreselor vitale, chiar în absenţa BMH.

Raportat la valorile parametrilor metabolici s-a constatat: majoritatea cazurilor au prezentat valori normale ale hemogramei; globulele albe au fost în limite normale în majoritatea cazurilor, arătând că betametazona nu predispune la un risc infecţios semnificativ, dacă este administrată după posologia recomandată.

Pentru evaluarea severităţii detresei şi mai ales a BMH, s-a luat în studiu necesitatea instituirii metodelor de suport ventilator de tipul CPAP (presiune continuu pozitivă în căile respiratorii) şi IPPV (ventilaţie mecanică cu presiune intermitent pozitivă ce furnizează asistenţă respiratorie totală pacientului când acesta nu prezintă respiraţii spontane. Instituirea CPAP ca unică metodă de ventilaţie pentru primele 24 ore a fost semnificativ mai necesară la grupa de copii netrataţi, iar rata deceselor a fost mai crescută tot la această categorie de nou-născuţi (figura 5).

Asocierea CPAP cu IPPV (semnificând o severitate progresivă a detresei respiratorii) a fost de asemenea mai necesară la lotul copiilor netrataţi şi aproape deloc necesară la lotul profilactizat. Mortalitatea s-a menţinut predominantă la acelaşi lot (figura 6).

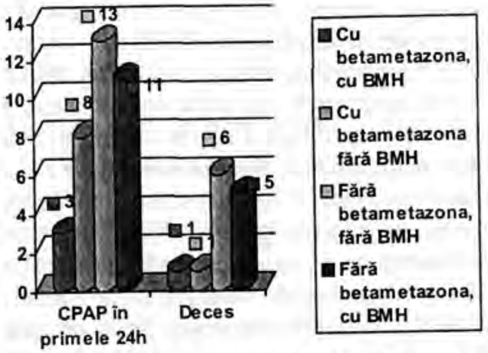


Fig 5. Necesitatea instituirii CPAP şi evoluţia BMH

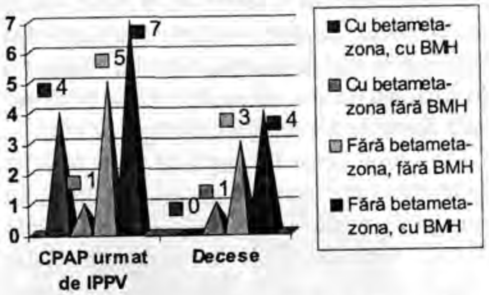


Fig. 6. Necesitatea ventilaţiei asistate şi evoluţia BMH

IPPV ca metodă de suport ventilator de primă intenţie s-a impus la 15 cazuri dintre cei ce nu au primit betametazonă, majoritatea (12 cazuri) prezentând BMH. Evoluţia lor a fost în majoritate spre deces. Cele 2 cazuri din lotul tratat au prezentat hernie diafragmatică, unul a decedat în primele 3 ore de viaţă, iar celălalt a putut fi menţinut în viaţă până la intervenţia chirurgicală.

Din totalul celor 133 cazuri studiate, rata deceselor a fost de 20,30% (27 cazuri) (figura 7).

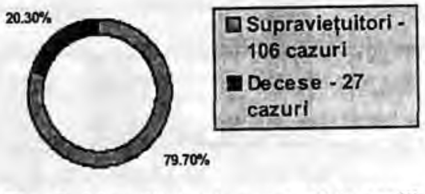


Fig. 7. Mortalitatea înregistrată la copiii cuprinşi în lotul studiat

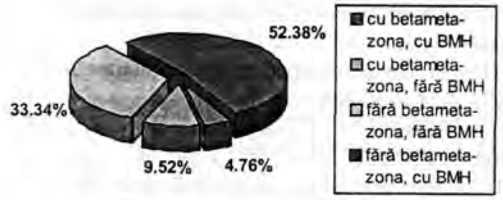


Fig. 8. Influenţa steroizilor asupra mortalităţii.

Raportat la totalul deceselor se constată şi mai bine că majoritatea lor (85,72% = 52,38% + 33,34%) aparţin lotului ce nu a beneficiat de tratament faţă de cei cu betametazonă (14,28% = 4,76% + 9,52%), remarcându-se o reală şi importantă scădere a mortalităţii neonatale (fig. 8).

CONCLUZII

Folosirea antenatală a betametazonei ca metodă de scădere a mortalităţii neonatale se dovedeşte de reală valoare.

Utilitatea acestei terapii se remarcă mai ales prin creşterea numărului supravieţuitorilor din rândul prematurilor mici, dar şi a calităţii suravieţuirii acestora.

Avantajele sunt incontestabile în privinţa scăderii incidenţei BMH dacă tratamentul respectă protocolul indicat.

Administrarea chiar şi numai a unei singure doze cu 24 ore înainte de naştere ar putea contribui la scăderea cel puţin a severităţii BMH.

Chiar şi detresele vitale de alte cauze decât BMH cunosc o semnificativă scădere a severităţii .

Nu în ultimul rând trebuie avute în vedere avantajele privind costul redus pentru îngrijirea prematurului ce a primit 6 fiole de Celestone antenatal, în comparaţie cu spitalizarea prelungită în secţiile de terapie intensivă, instituirea ventilaţiei mecanice cu metode speciale de îngrijire şi condiţii speciale, fără siguranţa salvării în final a vieţii copilului.

Pe măsura creşterii preocupării şi comunicării rezultatelor practice cu privire la utilizarea steroizilor ca terapie profilactică, se constată creşterea procentului folosirii acestei terapii, care astfel îşi dobândeşte din ce în ce mai mulţi adepţi.

BIBLIOGRAFIE

1. Ballard P.L., Ballard R.A., Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 173, 254-262.
2. Banks B.A., Cnaan A., Morgan M.A., et al., Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates, *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 181(3), 709-717.
3. Bauer C.R., Morrison J.C., Poole WK., et al., A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy, *Pediatrics*, 1984, 73, 682-688.
4. Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy, Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome, *Am J Obstet Gynecol*,1981, 141, 276-287.
5. Crowley P., Update on the antenatal steriod meta-analysis, *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 173, 322-335.
6. Doyle L.W., Kitchen W., et al., Antenatal Steroid Therapy and 5-year Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants, *Obstet Gynecol*, 1989, 73, 743-746.
7. Gardner M.O., Goldenberg R.L., Gaudier F.L., et al., Predicting low Apgar scores of infants weighing less than 1000 g: the effect of corticosteroids, *Obstet Gynecol*, 1995, 85, 170-174.
8. Garite T.J., Rumney P.J., et al., A randomised placebo-controlled trial of betamethasone for the prevention of respiratory distress syndrome at 24 to 28 weeks' gestation, *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 166, 646-651.
9. Gonzales L.W., Ertsey R., Ballard P.L., et al., Glucocorticoid stimulation of fatty acid synthesis in explants of human fetal lung, *Biochim Biophys Acta*, 1990, 1042, 1-12.
10. Iannuzzi D.M., Ertsey R., Ballard P.L., Biphasic glucocorticoid regulation of pulmonary surfactant protein-A: characterisation of the inhibitory process, *Am J Physiol*, 1993, 264, L236-L244.

11. Liggins G.C., Howie R.N., A controled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants, *Pediatrics*, 1972, 50, 515-525.
12. Moog F., The influence of the pituitary-adrenal system on the differentiation of phosphatase in the duodenum of the suckling mouse, *J Exp Zool*, 1953, 124, 329-346.
13. National Institute of Health Consensus Statement, Effect of Corticosteroids for Fetal Lung Maturation on Perinatal Outcomes, *National Institute of Health*, 1994; 12, 1-19.
14. Ruf H., Conte M., Freanquebalme J.P., L'accouchement premature, in *Encyclopedie Medico-Chirurgicale*, Obstetrique, 5075 A^{10}, 3, 1988, 11.
15. Yunis K.A., Bitar F.F., Hayek P., et al., Transient hypertrophic cardiomiopathy in the newborn following multiple doses of antenatal corticosteroids, *Am J Perinatol*, 1999, 16(1), 17-21.
16. Wright L.L., Horbar J.D., Gunkel H., et al., Evidence from multicenter networks on the current use and effectiveness of antenatal corticosteroids in low birth weight infants, *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 173, 263-269.

NOUTATE

TRATAMENTUL CU INTERFERON ŞI APARIŢIA BOLII CELIACE

Cammarota şi colab. raportează situaţia debutului bolii celiace în timpul tratamentului hepatitei cronice de etiologie virală C cu Interferon. După întreruperea tratamentului cu interferon şi adoptarea unei diete gluten-free, se notează ameliorarea simptomelor. În schimb, la pacienţii care au utilizat de la început diete gluten-free nu s-au remarcat modificări în timpul tratamentului cu Interferon. Autorii arată că pacienţii cu hepatită cronică cu virus C ar trebui testaţi prin endoscopie digestivă şi biopsie de mucoasă intestinală sau prin verificarea anticorpilor anti endomisium înainte de începerea tratamentului cu Interferon. În cazul apariţiei sindromului de malabsorbţie, tratamentul cu Interferon poate continua numai prin menţinerea unei diete stricte gluten-free. (Bourliere M. et all., Onset of Coeliac Disease and Interferon Treatment, *Lancet*, 2001, 357, 803-804)

Corina Dima-Cozma

FRECVENŢA ŞI PREDICTORII FRACTURILOL OSTEOPOROTICE DUPĂ TRANSPLANTUL CARDIAC SAU HEPATIC

Riscul osteoporotic ce survine în perioada de urmărire posttransplant hepatic sau cardiac nu a fost suficient investigat de studiile clinice până în prezent. Este raportat un studiu care a urmărit un număr de 235 de pacienţi, ce au suferit transplant cardiac sau hepatic. Urmărirea s-a realizat prin controale radiologice, începute imediat posttransplant şi continuate apoi anual. S-a depistat o frecvenţă crescută a fracturilor osteoporotice la doi ani după transplant, mai ales a celor vertebrale (la pacienţii cu transpalnt cardiac 21% în primul an şi 27% în al doilea, iar la cei cu transplant hepatic 14% şi respectiv 21%). Rarefierea osoasă creşte în intensitate după o lună posttransplant, dar incidenţa maximă a fracturilor se observă la doi ani posttransplant. Puţini pacienţi prezintă prima fractură în al treilea sau la patrulea an de evoluţie. De asemenea, necroza osoasă avasculară este o complicaţie frecventă apărută după transpalntul cardiac, renal, hepatic, hematopoietic. Deoarece analiza factorilor de predicţie nu a putut realiza o concluzie care să poată fi utilă în practică, vor fi necesare studii ulterioare care să explice mai exact mecanismele de producere şi posibilităţile de intervenţie terapeutică. (Leidig-Bruckner G. et all, Frequency and Predictors of Osteoporotic Fractures after Cardiac or Liver Transplantation, *Lancet*, 2001, 357, 342-347)

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

CRITERII DE EFICIENŢĂ A DIAGNOSTICULUI ENDOSCOPIC ÎN HEMORAGIILE DIGESTIVE SUPERIOARE

G. Dimofte*, Anca Isloi, Ioana Grigoraş**, V. Diaconescu*****
* Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Chirurgie
** Spitalul Universitar "Sf. Spiridon" Iaşi
Serviciul de Anestezie şi Terapie Intensivă
*** Centrul de Cardiologie Iaşi
Serviciul Clinic de Anestezie şi Terapie Intensivă

EFFICIENCY CRITERIA FOR ENDOSCOPIC DIAGNOSTIC IN UPPER GI BLEEDING (Abstract): Endoscopy plays a major role in the evaluation of upper digestive haemorrhage. We evaluate the difficulties in the introduction of emergency endoscopy in a period of transition, regarding mentalities and errors generated by the learning curve. The study includes 512 consecutive pacients admited with upper gastrointestinal heamorrhage. We retrospectively evaluate some proposed efficiency criteria for the diagonstic endoscopy: the frequency of incomplete endoscopic evaluation (14%), frequency and causes of endoscopic diagnostic errors (3%), frequency of upper digestive haemorrhages with no detectable source (24.2%) and the indication of multiple endoscopic examination. We discuss the causes responsible for the generation of such problems as well as the dynamics of those during the evaluated period.

Key words: ENDOSCOPY, UPPER DIGESTIVE HAEMORRHAGE DIAGNOSTIC ERRORS.

Diagnosticul etiologic al hemoragiilor digestive superioare impune o evaluare clinică, orientativă, un examen endoscopic şi, eventual, un examen radiologic al tubului digestiv superior (6,7,10,14,18,19). Endoscopia digestivă superioară s-a dovedit a fi o manevră sensibilă şi sigură (mortalitate< 0,01%) permiţând identificarea unei cauze de sângerare în aproximativ 90%-95% din cazuri (7,8,9,21). În decursul ultimelor decade, endoscopia digestivă superioară şi-a demonstrat eficienţa în evaluarea urgenţelor hemoragice. Astfel este considerată la acest moment standardul de diagnostic - gold standard - faţă de care se raportează celelalte metode de investigare (8,11,14,17,21). Există însă situaţii în care descrierea leziunilor diferă semnificativ faţă de datele de anatomie lezională din descrierile operatorii. Studiul de faţă îşi propune elaborarea unor criterii de evaluare a calităţii diagnosticului endoscopic.

MATERIAL ŞI METODĂ

PACIENŢI

Studiul a inclus un lot de 512 pacienţi consecutivi, evaluaţi pentru hemoragii digestive superioare. Pacienţii au fost internaţi în Clinica I Chirurgie şi serviciul ATI al Spitalului Universitar "Sf. Spiridon" Iaşi în perioada ianuarie 1991 - decembrie 1995. Dat fiind modul de distribuire a urgenţelor în sistemul medical ieşean - rotaţie la patru zile a clinicilor chirurgicale de gardă - a existat o "randomizare" a cazurilor, astfel încât putem extrapola rezultatele acestui studiu la populaţia regiunii de provenienţă a bolnavilor.

Lotul a demonstrat caracteristicile tipice (7,11,14) ale distribuţiei hemoragiilor digestive superioare, având o pondere predominant masculină (75% bărbaţi) şi o frecvenţă maximă în perioada vârstei adulte (76,7% din pacienţi încadrându-se între 30 şi 70 de ani).

EXAMENUL ENDOSCOPIC

Studiul priveşte retrospectiv perioada de introducere a endoscopiei digestive superioare (EDS) ca parte esenţială a protocolului de evaluare a urgenţelor hemoragice. Scopul acestui protocol a fost evaluarea endoscopică a tuturor acestor pacienţi în primele 24 de ore de la internare. Frecvenţa evaluărilor endoscopice în procedură de urgenţă a fost mult mai mică în prima perioadă a studiului (fig. 1), până la introducerea obligativităţii endoscopiei în protocolul de evaluare al hemoragiilor digestive superioare în 1993 (7). Explicaţiile acestei dinamici sunt simple: disponibilitatea echipei de endoscopie şi atitudinea controversată a chirurgilor faţă de manevra endoscopică privitor la riscul de declanşare a unui nou accident hemoragic.

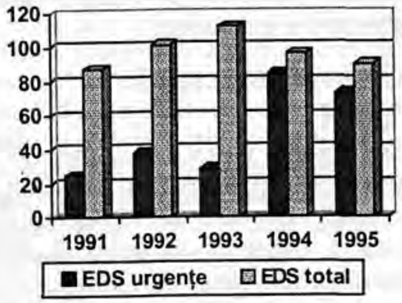


Fig. 1. Dinamica explorărilor endoscopice în urgenţele hemoragice

Echipa de endoscopişti a fost neomogenă având în componenţă personal cu experienţă foarte variată în tehnica endoscopiei digestive superioare. Este de la sine înţeles că lipsa omogenităţii echipei şi erorile inerente curbei de învăţare au dus la dificultăţi în comunicarea endoscopist-chirurg şi în acceptarea unui limbaj comun între cele două specialităţi.

Pregătirea pre-endoscopică a fost cea clasică: lavaj abundent pe sondă nasogastrică pentru înlăturarea resturilor de sânge şi alimente şi asigurarea unor condiţi minimale pentru vizualizarea integrală a mucoasei gastro-duodenale (7,17,19,22). Facultativ, s-a practicat sedarea cu diazepam intravenos la cazurile hemodinamic stabile, cu agitaţie psiho-motorie marcată.

CRITERII DE EFICIENŢĂ

S-au propus şi s-au urmărit patru parametri care permit o apreciere globală a eficienţei diagnosticului endoscopic în cadrul protocolului de evaluare iniţială a hemoragiilor digestive superioare: evaluarea completă a tractului digestiv superior; frecvenţa erorilor de diagnostic; frecvenţa hemoragiilor digestive superioare idiopatice şi ponderea indicaţiilor de repetare a examenului endoscopic. Dată fiind indicaţia relativ frecventă a tratamentului chirurgical al hemoragiilor digestive superioare (7), aprecierea lezională intra-operatorie a fost elementul cheie faţă de care s-au comparat rezultatele tehnicii de evaluare endoscopică. În cazurile de repetare a examenului endoscopic, examenul electiv a fost luat ca reper, datorită condiţiilor favorabile de evaluare în lipsa cheagurilor şi a resturilor alimentare.

REZULTATE

EVALUAREA COMPLETĂ A TRACTULUI DIGESTIV SUPERIOR

Aprecierea acestui parametru s-a făcut în limitele impuse de dotarea tehnică (endoscop pediatric în stare tehnică imperfectă, sisteme de aspiratie neperformante, etc) astfel încât aprecierea cauzelor independente de factorul uman a fost urmarita in mod special. Au fost etichetate retrospectiv ca endoscopii complete investigaţiile care au dat date despre morfologia esofag-ului, stomac-ului şi duoden-ului şi care nu au precizat impedimente în evaluarea endoluminală a unuia sau mai multor segmente digestive.

În aceste condiţii am găsit o proporţie de 14% manevre endoscopice incomplete, a căror cauze sunt detaliate în tabelul I.

TABELUL I

Cauzele care au dus la explorarea endoscopică incompletă

Cauze independente de medic	**45,4**
- aparatură uzată (optică deficitară, angulaţie incompletă, sisteme de aspiraţie nefuncţionale, etc.)	8,7%
- bolnavi necooperanţi sau în stare de ebrietate	12%
- sânge sau alimente în stomac în cantitate mare	11%
- hemoragii postoperatorii precoce	1,7%
- stenoze digestive	12%
Cauze dependente de medic	**54,6**
- leziuni multiple - mirajul primei leziuni	15%
- evaluare incompletă fără o cauză obiectivă	39,6%

ERORILE DE DIAGNOSTIC

Prin existenţa factorului uman eroarea joacă un rol semnificativ, incluzând atât erori logice de tip I cât şi cele de tip II ajungând la un total cumulat de 3% din totalul endoscopiilor efectuate pentru urgenţele hemoragice.

Erorile logice de tip I (1%) sunt mai frecvente şi se reflectă în lipsa identificării unei surse de sângerare. Localizările care predispun la erori diagnostice sunt cunoscute: subcardial, marea tuberozitate gastrică, mica curbură gastrică angular, bulbar juxtapiloric şi genunchiul superior al duodenului: zone care, prin poziţia lor faţă de axul optic al instrumentului de examinare, nu sunt vizibile "din faţă".

Erorile logice de tip II sunt mult mai grave deoarece etichetează ca sursă de sângerare o leziune inexistentă. Astfel în protocolul terapeutic se porneşte de la o premiză diagnostică falsă. Frecvenţa acestora a fost de 1% din urgenţele endoscopice, datorită faptului că leziunea odată vizualizată este greu de interpretat greşit. În general imaginile care se pretează la interpretări eronate sunt legate de prezenţa cheagurilor aderente la mucoasă, care pot mima leziuni blocate de cheag santinelă. În cazurile pacienţilor cu varice esofagiene nesângerânde, această eroare poate duce la creşterea semnificativă a morbidităţii şi a mortalităţii.

O formă particulară de eroare de diagnostic endoscopic este interpretarea greşită a imaginii endoscopice fără a modifica protocolul terapeutic sau sancţiunea chirurgicală (1,2% din urgenţele endoscopice). Categoric erori scuzabile (incluse ca diagnostic corect referitor la sursa de sângerare), se referă la interpretarea incorectă a naturii benigne sau maligne a unei leziuni gastrice, la poziţia antrală sau duodenală a unui ulcer din zona canalului piloric, sau aprecierea incorectă a invaziei de vecinătate a unei neoplazii (de exemplu: extensia esofagiană).

FRECVENŢA HEMORAGIILOR DIGESTIVE SUPERIOARE IDIOPATICE

Acest parametru reflectă global greşelile generate de indicaţia tardivă sau lipsa examenului endoscopic la pacienţii cu hemoragii digestive superioare, interpretarea excesivă a datelor anamnestice fără un suport morfologic obiectiv şi, nu în cele din urmă, deficienţe în tehnica de examinare. Caracterul idiopatic sau lipsa unui diagnostic morfologic au fost interpretate retrospectiv prin studiul datelor care au stat la baza formulării diagnosticului de externare. Frecvenţa excesiv de mare a hemoragiilor digestive superioare idiopatice (24,2%) cunoaşte o scădere semnificativă odată cu impunerea examenului endoscopic obligatoriu în primele 24 de ore de la internare (figura 2), dar se pastrează la un nivel anormal de mare.

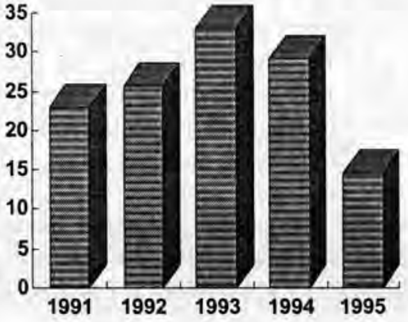


Fig. 2. Frecvenţa hemoragiilor digestive superioare idiopatice (% din totalul endoscopiilor)

FRECVENŢA ENDOSCOPIILOR MULTIPLE

Acest indicator reflectă în mod direct omogenitatea şi modul de cooperare în cadrul echipei care participă la monitorizarea şi tratamentul pacientului internat pentru un episod hemoragic digestiv superior. Frecvenţa cu care se solicită repetarea unui examen invaziv reflectă pe de o parte nivelul de încredere a factorului de decizie terapeutică în rezultatul endoscopiei, iar pe de altă parte este un indicator de calitate atunci când endoscopia efectuată în timp util nu poate preciza sursa de sângerare. Frecvenţa indicaţiilor de repetare a endoscopiilor este relativ constantă (5%) în perioada de studiu. Cu toate acestea, cifrele din prima perioadă se referă în principal la lipsa unui diagnostic de sursă de sângerare, în timp ce a doua perioadă reflectă predominant necesitatea de reevaluare a unei leziuni hemoragice cunoscute şi iniţial inactive.

DISCUŢII

Endoscopia este unanim recunoscută ca metoda cea mai bună de evaluare a tubului digestiv superior în cazul accidentelor hemoragice cu punct de plecare digestiv superior. Sistemul sanitar din ţara noastră conferă echipei chirurgicale responsabilitatea acestor cazuri. Diagnosticul endoscopic este însă cel care "coordonează" protocolul terapeutic, iar manevrele de hemostază endoscopică sunt foarte eficiente. Din această raţiune majoritatea sistemelor sanitare plasează pacienţii cu hemoragii digestive superioare în grija echipei de internişti şi endoscopişti, rolul chirurgilor devenind esenţial doar într-o minoritate de cazuri a căror sângerare nu poate fi controlată (1,3,4,5,7,9,12,13,15,21,22). Lipsa unei dotări complete face ca endoscopia să fie lipsită de capacitatea de intervenţie în scop hemostatic, rămânând un mijloc esenţial de diagnostic.

Examenele endoscopice incomplete continuă să creeze probleme în interpretarea rezultatelor. Exceptând maladiile stenozante este imperios necesară evaluarea cât mai completă a mucoasei digestive din zona accesiblă metodei şi, mai ales, recunoaşterea limitelor impuse de cauze obiective sau subiective, referitor la zonele care nu au fost evaluate sistematic.

Semnificaţia endoscopiilor incomplete este evidentă atunci când schiţăm modelele practice de sângerare digestivă:

- leziune unică cu sângerare activă - caz fără echivoc cu sursă de sângerare certă
- leziune unică potenţial hemoragică fără semne de sângerare activă - diagosticul de sursă de sângerare este de obicei unul de excludere
- hemoragie idiopatică în care nu se evidenţiază o sursă potenţială de sângerare
- leziuni duble, ambele cu potenţial hemoragic - creează probleme legate de patogenia sângerării: care leziune a sângerat şi care leziune are potenţial de resângerare mai mare?

Leziunile duble sunt foarte frecvente şi în cazuistica noastră. În 78% din cazuri leziunea distală a fost cea care a sângerat (7) ridicând astfel suspiciuni legate de orice limitare în evaluarea endoscopică. Existenţa dificultăţilor tehnice şi a celor determinate direct de prezenţa sângerării acute explică dificultăţile legate de vizualizarea întregii suprafeţe a mucoasei, dar acest argument nu scade riscurile generate de o eroare de diagnostic.

Erorile de diagnostic (16) cu participarea factorului uman aduc în discuţie cele două tipuri de erori logice. Prin faptul că nu identifică sursa, erorile logice de tip I sunt mai puţin periculoase iar localizările predispuse acestui tip de eroare sunt cunoscute. Cele mai grave erori, din punct de vedere al chirurgului, sunt erorile de tip II care "confirmă" o leziune inexistentă sau conferă unei leziuni nesemnificative rolul de sursă majoră de sângerare. În general prezenţa cheagurilor aderente pe mucoasa digestivă predispune la asfel de erori şi lipsa de agresivitate în îndepărtarea lor endoscopică creşte riscul cumulativ al pacientului în loc să îl limiteze. Este un exemplu elocvent în care tendinţa de a fi prudent şi conservator este în detrimentul bolnavului.

Hemoragiile digestive superioare idiopatice din perioada studiată sunt afectate de greşeli în aplicarea protocolului de evaluare a hemoragiilor digestive superioare şi, în mai mică măsură, de erorile de diagnostic endoscopic. Procentul de hemoragii digestive idiopatice este mult mai mare pe cazuistica studiată faţă de datele din literatură (7) care însă poate fi explicat prin particularităţile perioadei respective. Într-un procent semnificativ, aceste erori sunt generate de interpretările datelor anamnestice şi diagnostic clinic lipsit de fundamentare morfologică. Indicaţia tardivă a examenului endoscopic (peste 48 de ore) a impiedicat evidenţierea leziunilor cu "viaţă" scurtă precum şi aprecierea ca sursă de sângerare a unei leziuni care de multe ori nu mai prezintă stigmate de sângerare (2,8, 20,22). Aportul endoscopiei în ponderea acestui tip de eroare este semnificativ mai mic şi se încadrează, din punct de vedere tehnic, în erorile logice de tip I. În baza acestor date se poate aprecia valoarea protocolului de exploarare a hemoragiilor digestive superioare introdus în 1993. Endoscopia devine astfel accesibilă oricărui caz în primele 24 de ore de la internare şi este un element obligatoriu în diagnosticul hemoragiilor digestive superioare.

Frecvenţa endoscopiilor multiple nu este un criteriu care reflectă direct eficienţa examenului endoscopic. Cu toate acestea existenţa unor examene endoscopice contradictorii sau a unui examen radiologic de leziune, consecutiv celui endoscopic neconcludent, determină o scădere a gradului de încredere în echipa care îngrijeşte bolnavul hemoragic. În acest context trebuie judecat şi "pleonasmul" unei examinări radiologice, care urmează unui examen endoscopic complet.

Perioada evaluată a fost cea în care protocolul de evaluare a inclus progresiv endoscopia în urgenţă. În echipa de endoscopie a participat şi un cadru cu pregatire chirurgicală ceea ce a facilitat în mod evident comunicarea interdisciplinară şi a dus la folosirea un limbaj comun cu folosirea prioritară a elementelor de semiologie endoscopică în defavoarea diagnosticelor excesiv de tranşante. Evaluarea retrospectivă a acestei perioade permite evidenţierea unor criterii posibile de evaluare a eficienţei acestui procedeu diagnostic, criterii în baza cărora un tânăr specialist şi-ar putea evalua propriile performanţe.

BIBLIOGRAFIE

1. Balanzo J., Sainz S., Such J.C. et al, Endoscopic hemostasis by local injection of epinephrine and polidocanol in bleeding ulcer. A prospectiv randomized trial, *Endoscopy,* 1988, 20, 289-291.
2. Chang-Chien C., Wu C.S., Chen P.C. et al, Different implications of stigmata of recent hemorrhage in gastric and duodenal ulcers. *Dig Dis Sci,* 1988, 23, 400-404.
3. Choudari C.P., Palmer K.R., Bleeding peptic ulcer : injection of adrenaline or tissue adhesive (Histoacryl*), Gut,* 1994, 35, 536.
4. Chung S.C.S., Leung J.W.D., Steele R.J.E. et al, Epinephrine injection for actively bleeding ulcers : A randomized controlled study. *Gastrointes Endosc,* 1987, 33, 146.
5. Cijevschi Prelipcean C., *Tratamentul endoscopic în hemoragiile digestive superioare variceale şi non-variceale,* Teză de doctorat, UMF Iaşi, 1995.
6. Curtis W.D., Griffin J.W., Bleeding from the stomach, in *Gastrointestinal Bleeding,* Sugawa C., Schuman B.M., Lucas C.E. edit, Ed. Igaku-Shoin Ltd., New York, 1992, 154-164.
7. Dimofte G., *Hemoragii digestive superioare de origine non-portală,* Teză de doctorat, UMF Iaşi, 1999.
8. Forrest J.A.H., Finlayson N.D.C., Shearman D.J.C., Endoscopy in gastrointestinal bleeding, *Lancet,* 1974, 2, 394-397.
9. Fullarton G.M, Birnie G.G., MacDonald A., The effect of introducing endoscopic therapy on surgery and mortality rates for peptic ulcer hemorrhage - a single center analysis of 1125 cases, *Endoscopy,* 1990, 22, 110-113.
10. Gelfand D.W., Routh W.D., Cowan R.J., Diagnostic imaging in gastrointestinal hemorrhage, in *Gastrointestinal Bleeding,* Sugawa C., Schuman B.M., Lucas C.E. edit, Ed. Igaku-Shoin Ltd., New York, 1992, 205-222.
11. Gilbert D.A., Silverstein F., Tedesco F.J. et al, The national ASGE survery on upper gastrointestinal bleeding III. Endoscopy in upper gastrointestinal bleeding, *Gastrointest Endosc,* 1981, 27, 94-102.
12. Jensen D.M., Endoscopic control of non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage, in *Textbook of Gastroenterology,* Yamada T., Alpers D., Owyang C. edit, Ed. J.B. Lippincott, Philadelphia, 1991, 2618-2634.
13. Kovacs T.O.G., Endoscopic control of gastroduodenal hemorrhage, *Ann Rev Med,* 1987, 38, 267-277.
14. Lieberman D., Gastrointestinal bleeding : Initial Management, *Gastrointest Clin North Am,* 1993, 22(4), 723-736.
15. NIH consensus Development Conference, *Therapeutic endoscopy and bleeding peptic ulcers.* JAMA, 1989, 262, 1369-1372
16. Oproiu Al., *Erori de diagnostic în gastroenterologie.* Ed. Medicală Bucureşti, 1971.
17. Schuman M.B., Sugawa C., Diagnostic endoscopy of upper gastrointestinal bleeding, in *Gastrointestinal Bleeding,* Sugawa C., Schuman B.M., Lucas C.E. edit, Ed. Igaku-Shoin Ltd., New York, 1992, 222-229.
18. Shapiro M.J., The role of the radiologist in the management of gastrointestinal bleeding, *Gastroenterol Clin North Am,* 1994, 23 (1), 123-177.
19. Steger A., Acute upper gastrointestinal bleeding, in *Gastroenterology-Clinical Science and Practice,* Bouchier I.A.D., Allan R.N., Hodgson H.J.F., Keighley M.R.B. edit, Ed. WB Saunders Company Ltd., New York, 1993.
20. Sugawa C., Werner M.H., Hayes D.F., Early endoscopy : A guide to therapy for acute hemorrhage in the upper gastrointestinal tract, *Arch Surg,* 1973, 107,133-137.
21. Sugawa C., Endoscopic Diagnosis and Treatment of Upper Gastrointestinal Bleeding, *Surg Clin North Am,* 1989, 69, 1167-1183.
22. Şuteu I., Atitudinea terapeutică de urgenţă (în primele 7 zile) în HDS, *Chirurgia,* 1978, 2, 139-142.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

BOLI ENDOCRINE ASOCIATE CU ALOPECIA AREATA - STUDIU PE UN LOT DE 27 PACIENŢI

Gabriela Suditu*, Cristina Preda, Carmen Vulpoi**, Anca Toma*****
*Centrul Medical Nicolina Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
**Departamentul de Endocrinologie
Facultatea de Bioinginerie
***Departamentul Semiologie, Patologie şi Asistenţă Medicală

ENDOCRINOLOGICAL DISORDERS IN ASSOCIATION WITH ALOPECIA AREATA - a 27 patients study (Abstract) : Alopecia areata is a dermatological disease, characterized by the loss of hair, which affect men, women and children and can evoluate alone or in association with a variety of other disorders. Between these endocrinological diseases, especial thyroid disorders, have a high incidence. Twenty-seven patients with alopecia areata (12 women and 15 men) aged between 3 and 46 years were endocrinologicaly investigated. Eighteen of them (66,6%) had endocrinological disorders. Thyroid diseases were present in 10 cases (37%) : 4 cases with endemic goiter, 2 cases with nodular goiter and 4 cases with hypothyroidism (1 case with autoimmune thyroiditis, 1 case with nodular goiter, 1 case with cystic goiter and 1 case with hypothyroidism post thyroidectomy for thyroidal lymphoma). Twelve cases (44,4%) were found with tetania. The incidence of thyroid diseases in alopecia areata is higher then in general population (2%), as well as the incidence of tetania. These evidences suggest that it is necessary to make a screening of endocrinological disorders in patients with alopecia areata.

Key words : ALOPECIA AREATA, THYROID DISEASE, TETANIA.

Alopecia areata este caracterizată prin căderea părului, de pe scalp sau din alte zone păroase ale corpului, în arii, putând evolua singură sau în asociere cu o varietate de alte maladii.

Dintre acestea, o frecvenţă crescută o au bolile endocrine, semnalându-se apariţia maladiei în cursul bolii Addison, a sindromului Sheehan, în insuficienţa paratiroidiană, în hiperestrogenism, menopauza naturală sau precoce (1, 2, 5, 6) şi nu în ultimul rând, în asociere cu dezordini tiroidiene. Cercetările recente consideră că baza asocierii alopeciei areata cu tulburările endocrine este formarea anticorpilor organo-specifici care pot juca un rol patogenic atât în tulburările endocrine cât şi în tulburările pilare (8).

Corelaţia dintre alopecia areata şi bolile tiroidiene (5, 7, 8) a fost evidenţiată încă din 1928 de către Caster (3). Faţă de populaţia generală, în care incidenţa afecţiunilor tiroidiene este de 2% (4), au fost găsite procente între 8% de către Muller şi Winkelmann, 1963 (cit. de 7) şi 24% de Milgraum, 1987 (cit.de 7). Lutz, 1986 (cit. de 7) găseşte la 86% din bolnavii cu peladă, care clinic erau normali, modificări tiroidiene sonografice şi scintigrafice. S-a evidenţiat astfel asocierea dintre peladă şi mixedem, boala Basedow şi tiroidita Hashimoto (9).

Scopul acestei lucrări este de a atrage atenţia asupra existenţei unei legături între boala dermatologică şi diverse dezordini endocrinologice.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost luaţi în studiu 27 de pacienţi cu vârste cuprinse între 3 si 46 de ani; 12 femei si 15 bărbaţi.

Diagnosticul clinic dermatologic al acestor pacienţi a fost de peladă, cu următoarele forme clinice: 22 de pacienţi cu alopecia areata, 2 pacienţi cu alopecia ofiazică, 2 cu alopecia subtotalis şi 1 pacient cu alopecia totalis.

La cei 27 de pacienţi s-a efectuat examen endocrinologic clinic şi explorări paraclinice: dozajul hormonului tireotrop, a anticorpilor antitiroidieni, dozări de calciu, magneziu, proteine serice şi echografie tiroidiană.

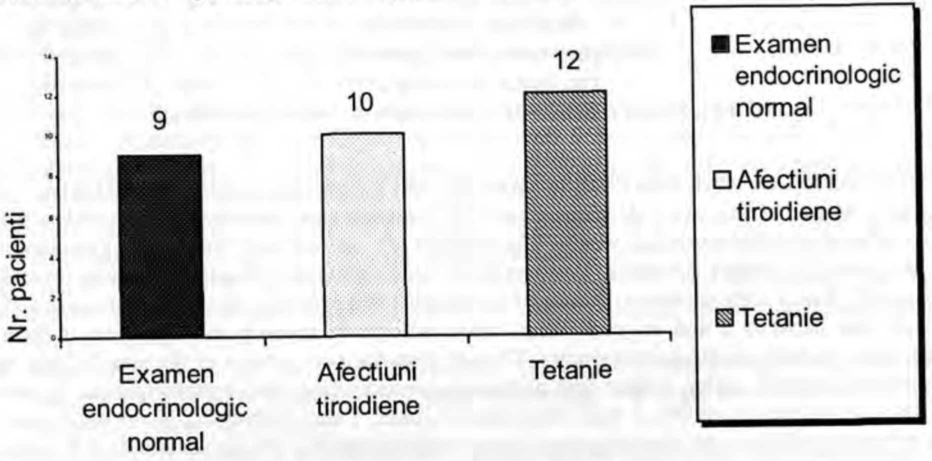


Fig. 1. Rezultatele examenului endocrinologic

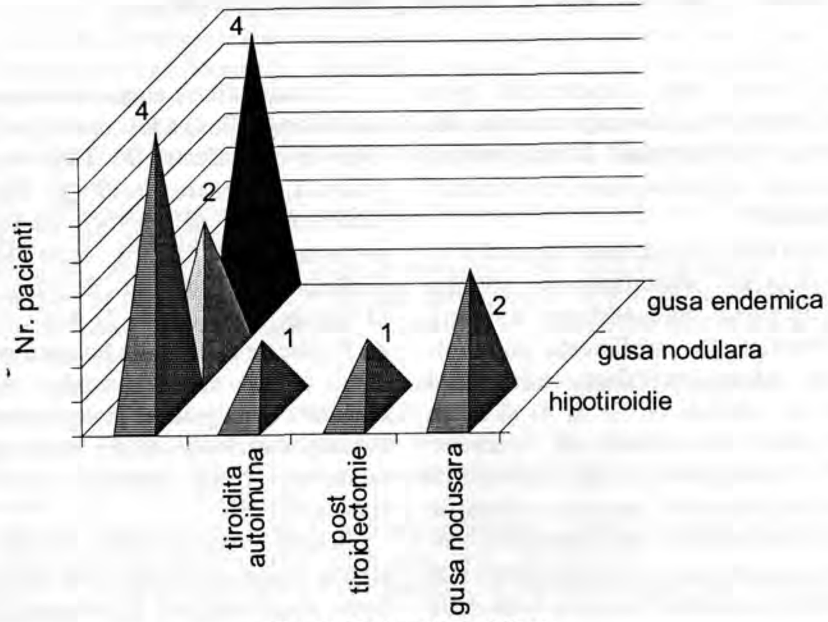


Fig. 2. Disfuncţii tiroidiene

REZULTATE

Din cei 27 de pacienţi numai 9 au fost normali din punct de vedere endocrinologic, restul de 18 (66,6%) prezentând una sau doua dezordini endocrine şi anume afecţiuni tiroidiene şi/sau paratiroidiene, tetanie (fig.1).

La 10 pacienţi (37%) s-au pus în evidenţă afecţiuni tiroidiene şi anume: 4 cazuri guşă endemică, 2 cazuri guşă nodulară şi 4 cazuri hipotiroidie (1 caz tiroidită autoimună, 1 caz post tiroidectomie pentru limfom tiroidian, 2 cazuri guşă nodulară) (fig. 2).

În cazul a 12 pacienţi (44,4%) a fost stabilit diagnosticul de tetanie, 7 cu tetanie hipocalcemică şi 5 cu tetanie hipomagneziemică.

Din cei 5 pacienţi cu forme severe de boală (alopecie totalis, subtotalis şi ofiazică) 4 au prezentat dezordini endocrine: 2 afecţiuni tiroidiene şi 2 tetanie.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Frecvenţa afecţiunilor endocrinologice la pacienţii luaţi în studiu este crescută, 66,6% din aceştia prezentînd una sau două dezordini endocrine. Pe primul loc se află tetania, care a fost evidenţiată în 44,4% din cazuri. Această boală nu este citată în datele din literatură. Afecţiunile tiroidiene au fost găsite în 37% din cazuri, procent mai mare decît cel citat în alte studii, unde variază între 8 şi 24% (4, 7). Ţinând cont de rezultatele acestui studiu putem atrage atenţia asupra necesităţii efectuării unui screening endocrinologic la pacienţii cu alopecia areata, indiferent de vârstă şi forma clinică a bolii.

BIBLIOGRAFIE

1. Bucur G., *Mică enciclopedie de boli dermato venerice,* Ed. Medicală Bucureşti, 1987, 46-47.
2. Forsea D., Popescu R., Popescu C.M., Afecţiuni ale părului, in: *Compendiu de dermatologie şi venerologie*, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1996.
3. Mc.Elwee K.J., Alopecia areata FAQ, http : //www.keratin
4. Niepomniszcze H., Huaier A.R., Skin disorders associated with and dependent on thyroid abnormalities, *Thyroid Int*, 1998, supplement, 3-10.
5. Petrescu Z, Amour Ali A., Consideraţii privind etiopatogenia şi tratamentul în alopecia areata, *Dermato-Venerologie*, 1982, 1, 71 - 77.
6. Rook X., Wilkinson X., Ebling X., *Textbook of Dermatology*, 6th edition, electronic version, R.H. Champion, J.L. Burton, D.A. Burns, S.M. Breathnach eds., Ed. Blackwell Science Ltd, London, 1999.
7. Shapiro J., What is really new in alopecia areata?, *Foccus Session*, New Orleans, Louisiana, 1995.
8. Vulcan P., Alopecia areata (pelada), In: *Bolile părului şi unghilor*, P. Vulcan, A. Wolfshaut, C. Bogdan eds., Ed. Medicală, Bucureşti, 1989.
9. Wang S.J., Shohat T., Vadheim C., Shellow W., Edwards J., Rotte J.I., Increased risk for type I (insulin dependent) diabetes in relatives of patients with alopecia areata, *Am J Med Genet*, 1994, 1, 234 - 239.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

STUDIU CLINICO-BIOLOGIC AL DIAREEI ACUTE CU ETIOLOGIE MIXTĂ PE UN LOT DE 48 PACIENŢI

Cătălina Luca, V. Luca, Tatiana Turcu, Doina Mihalache, Rodica Fîntînaru, Irina Teodorescu, Egidia Miftode, Carmen Corcaci, Daniela Leca, M. Hurmuzache
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica Boli Infecţioase

ACUTE DIARRHEA WITH MIXT ETIOLOGY - Clinical and biological study in 48 patients (Abstract): **Objectives**: the study of incidence, clinical manifestation and treatment of acute diarheae with mixt etiology. **Material and method**: study of 48 patients with acute diarrhea with mixt etiology admitted in the Hospital of Infectious Diseases of Iaşi during 1995-1998. **Results**: 12 cases (24%) were mix bacterial infections with the following microorganisms associations: *Salmonella* + *Shigella* (10 cazuri); *Salmonella* + *Yersinia enterocolitica* (1 case); *Salmonella*+ *Rotavirus* (1 case). 16 cases (44%) had mixt digestive infections with parasites, in double or triple associations: *Giardia intestinalis* + *Ascaris lumbricoides* (10 cases); *Giardia intestinalis* + *Ascaris lumbricoides* + *Entamoeba coli* (1 case); *Giardia intestinalis* + *Enterobius vermicularis* (3 cases); *Ascaris lumbricoides* + *Trichiuris trichiura* (2 cases). The rest of 20 cases presented mixt infections with bacteria and parasites: *Salmonella* + *Rotavirus* + *Giardia* (2 cases), *Salmonella* + *Shigella* + *Giardia intestinalis* or *Ascaris lumbricoides* (6 cases), *Salmonella* + *Giardia intestinalis* (8 cases); *Salmonella* + *Entamoeba coli* (3 cases); *Shigella*.+ *Trichiura trichiuris* + *Entamoeba coli* (1 case). The majority was male patients from rural areas with age between 5 month and 56 years, the majority being children. 4 cases were found in immunossupressed patients. The clinical symptomatology was dominated by diarrheal syndrome (100%) and the diagnosis was established by clinical characters and confirmed by coproculture and parasitologic exam. The ethiological therapy was guided by antibiogram, in the majority of cases we used fluorochinolones (associated with ceftriaxone in severe cases), together with antiparasitic medications. **Conclusions**: in this study predominated the bacterial and parasitic infections, most frequently being isolated Salmonella, Shigella and Giardia intestinalis; the therapy associated fluorochinolones with antiparasitic medication. **Key words**: SALMONELLA, COPROCULTURE, FLUOROCHINOLONES.

Boala diareică acută se impune prin morbiditatea neobişnuit de ridicată, prin diversitatea deosebit de mare etiologică şi clinică, din multitudinea de agenţi patogeni (bacterii, protozoare, fungi, metazoare) o parte rămânând nediagnosticaţi, fie din cauza posibilităţilor limitate de diagnostic, fie din cauza neprezentării în timp util a pacientului; este cunoscut faptul că, în afara cazurilor epidemice, peste 30% din cazuri rămân cu etiologia neelucidată.

MATERIAL ŞI METODĂ

Prezentul studiu cuprinde un număr de 48 de pacienţi cu diaree acută cu etiologie mixtă, internaţi în Clinica Boli Infecţioase Iaşi în perioada 1 ianuarie 1995 - 31 decembrie 1998, reprezentând 2,31% din totalul de 2076 cazuri de diaree acută. Folosind acest material de studiu am realizat prin metode statistice o distribuţie a acestor cazuri în funcţie de mai mulţi parametri (ani calendaristici, vârstă, sex, mediul de provenienţă, factori de risc, manifestări clinice, examene paraclinice, tipuri de terapie şi evoluţie clinică).

REZULTATE

Repartiţia cazurilor pe ani calendaristici arată în 1995 un număr de 13 cazuri (37%), 1996 - 10 cazuri (20,83%), 1997 - 17 cazuri (35,5%) şi în 1998 - 8 cazuri (16,6%) (Tabelul I)

Se remarcă deci cele mai multe cazuri în 1995 şi 1997, iar cele mai puţine în 1995.

Lotul de pacienţi luat în studiu a fost constituit din pacienţi copii şi adulţi cu vârste cuprinse între 5 luni şi 56 de ani, majoritatea fiind copii (30 de cazuri, adică 62,5 %). Repartiţia pe grupe de vârstă a cazurilor este reprezentată de tabelul II.

TABELUL I
Repartiţia pacienţilor pe ani calendaristici

Anul	1995	1996	1997	1998
Cazuri	13	10	17	8
%	35,5	20,83	37,5	16,6

TABELUL II
Repartiţia pacienţilor pe grupe de vârste

Vârsta	0-1	1-5	6-10	11-15	16-20	21-30	31-60
Cazuri	9	14	7	2	4	5	7
%	18,75	29,16	14,48	4,16	8,33	10,41	14,58

Remarcăm faptul că cele mai multe cazuri au fost la copii, iar între aceştia cele mai multe cazuri au fost apanajul grupei de vârstă a copilului mic 1 - 5 ani (14 cazuri - 29,15%), urmată de grupa de vârstă a sugarului (9 cazuri - 18,75%), apoi de grupa de vârstă 5 - 10 ani (7 cazuri - 14,58%) şi grupa de vârstă 11 - 15 ani (2 cazuri - 4,16%).

Au fost înregistrate 16 cazuri de pacienţi adulţi, cele mai multe fiind încadrate în grupa de vârstă peste 30 de ani (7 cazuri - 14,58%),

Repartiţia cazurilor pe sexe arată predominanţa netă a sexului masculin, cu 32 de cazuri, reprezentând 66,66% (Tabelul III).

TABELUL III
Repartiţia cazurilor în funcţie de sex

Sex	**Masculin**	**Feminin**
Cazuri	32	16
%	66,66	33,33

În ceea ce priveşte mediul de provenienţă al pacienţilor cu diaree acută cu etiologie mixtă, cele mai multe cazuri au provenit din mediul rural - 25 de cazuri, reprezentând 52,08%, 18 cazuri au provenit din mediul urban (37,5%), restul fiind reprezentat de copii provenind din leagăne şi case de copii (5 cazuri - 10,41%) (Tabelul IV).

TABELUL IV
Repartiţia cazurilor în funcţie de mediul de provenienţă

	Urban	**Rural**	**Case de copii, leagăne**
Cazuri	18	25	5
%	37,5	52,08	10,42

Factorii de risc pentru apariţia acestei boli cu etiologie mixtă bacteriană, parazitară sau bacteriano - parazitară au fost reprezentaţi de:

- vârsta pacienţilor, copii fiind implicaţi în număr mare; între aceştia sugarii ocupă un loc important, ştiindu-se că în primii 3 ani de viaţă bolile diareice acute sunt prezente în mai multe episoade;

- mediul de provenienţă rural şi condiţiile igienico-sanitare existente;
- provenienţa pacienţilor din colectivităţi, unde transmiterea infecţiilor se realizează pe cale fecal-orală;
- existenţa unei patologii subiacente (distrofia de diferite grade la sugari);
- statusul imunitar al pacienţilor, mai ales infecţia cu virusul HIV/SIDA. În lotul studiat au existat 4 cazuri de infecţie HIV la grupa de vârstă 5-10 ani (Tabelul V)

TABELUL V
Factorii de risc

Factor de risc	Cazuri	%
Vârsta - copii	23	62,5
Mediul de provenienţă (rural), colectivităţi	4	47,8
Malnutriţie proteino-calorică	5	10,4
Infecţie HIV/SIDA	4	47,8
Distrofie	3	6,25

Diagnosticul bolii a fost stabilit pe criterii clinice şi confirmat prin coproculturi şi examene coproparazitologice.

Din punct de vedere clinic toţi pacienţii au prezentat dureri abdominale (100%), anorexie (100%), greţuri (75%), vărsături (58%) şi sindrom diareic (100%) (Tabelul VI), simptome identice cu cele prezentate în cazuri similare în literatura de specialitate (3, 5).

Coproculturile şi examenele coproparazitologice au confirmat etiologia mixtă. Din totalul de 48 de cazuri, 12 (25%) au fost infecţii mixte bacteriene cu următoarele asocieri de germeni:

Salmonella + Shigella - 10 cazuri (83,33%);
Salmonella + Yersinia enterocolitica - 1 caz (8,33%);
Salmonella + Rotavirus - 1 caz (8,33%);
datele colectate de la lotul studiat sunt în concordanţă cu cele din literatura de specialitate (1, 4, 9).

16 cazuri, reprezentând 33,33%, prezentau asocieri de paraziţi în dublă sau triplă asociere, după cum urmează:

dublă asociere parazitară:
Giardia lamblia + Ascaris lumbricoides - 10 cazuri (62,5%);
Giardia lamblia + Enterobius vermicularis - 3 cazuri (18,75%);
Ascaris lumbricoides + Trichiuris trichiura - 2 cazuri (12,5%)
triplă asociere parazitară: Giardia lamblia + Ascaris lumbricoides + Escherichia coli - 1 caz (6,25%)

Restul de 20 de cazuri prezentau sindrom diareic acut cu etiologie infecţioasă mixtă, bacteriană şi parazitară:

Salmonella + Rotavirus + Giardia lamblia - 2 cazuri (10%);
Salmonella + Shigella + Giardia lamblia - 4 cazuri (20%);
Salmonella + Shigella + Ascaris lumbricoides - 2 cazuri (10%);
Salmonella + Giardia lamblia - 8 cazuri (40%);
Salmonella + Entamoeba coli - 3 cazuri (15%);
Shigella + Trichiuris trichiura + Entamoeba coli - 1 caz (5%) (Tabelul VII)

TABELUL VI
Simptomatologia clinică

Simptom	Dureri abdominale	Anorexie	Greţuri	Vărsături	Sindrom diareic
%	100	100	75	58	100

TABELUL VII
Etiologia cazurilor de diaree cu etiologie mixtă

Etiologie	Cazuri	%
Salmonella + Shigella	10	83,33
Salmonella + Yersinia enterocolitica	1	8,33
Salmonella + Rotavirus	1	8,33
Giardia lamblia + Ascaris lumbricoides	10	62,5
Giardia lamblia + Enterobius vermicularis	3	18,75
Ascaris lumbricoides + Trichiuris trichiura	2	12,5
Giardia lamblia + Ascaris lumbricoides + Escherichia coli	1	6,25
Salmonella + Rotavirus + Giardia lamblia	2	10
Salmonella + Shigella + Giardia lamblia	4	20
Salmonella + Shigella + Ascaris lumbricoides	2	10
Salmonella + Giardia lamblia	8	40
Salmonella + Entamoeba coli	3	15
Shigella + Trichiuris trichiura + Entamoeba coli	1	5

Terapia etiologică în toate cazurile a fost iniţiată cu Colimicină la copii şi Furazolidon la adult, iar apoi ghidată de antibiogramă.

În formele severe s-au administrat Fluorochinolone în asociaţie sau nu cu cefalosporine de generaţia a III-a (Ceftriaxonă), asociate cu antiparazitare - în raport cu parazitul incriminat.

Evoluţia sub tratament a pacienţilor cu diaree a fost în majoritatea cazurilor bună, cu scăderea febrei după circa 5 zile de tratament, cu remiterea treptată a sindromului diareic şi a simptomelor digestive, normalizarea scaunelor si a probelor biologice, în speţă - negativarea coproculturilor.

Tratamentul complet, etiologic, patogenic şi simptomatic, precum şi igieno-dietetic a fost eficient, conducând la vindecare în 100% din cazuri, durata medie a spitalizării fiind de 10 zile (2, 6, 10).

Durata spitalizării a fost mai mare mai ales la infecţiile mixte cu Salmonella apărute la pacienţii imunodeprimaţi; externarea pacienţilor s-a făcut la negativarea repetată a coproculturilor (7).

DISCUŢII

În ultimii ani incidenţa bolii diareice acute cu etiologie mixtă (bacteriană, virală şi parazitară) a cunoscut o creştere semnificativă, având în vedere mai ales statusul imunologic pe care a survenit infecţia (8).

Am considerat că este necesar să prezentăm aceste aspecte ca pe o privire generală asupra morbidităţii ridicate prin acest tip de infecţie cu asociere de germeni.

CONCLUZII

În perioada 1 ianuarie 1995 - 31 decembrie 1998 în Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Iaşi au fost internaţi 48 de pacienţi cu diaree acută cu etiologie mixtă, reprezentând 2,31% din totalul de 2076 de pacienţi cu boală diareică acută spitalizaţi în această perioadă.

Cele mai multe cazuri s-au înregistrat la copii (62,5%), mai ales la sugar şi la copilul mic, cu predominanţa sexului masculin (66,66% dintre pacienţi) şi a mediului de provenienţă rural (52,08%). Cinci copii au provenit din colectivităţi (leagăne şi case de copii).

Factorii de risc pentru apariţia acestei boli au fost reprezentaţi de: vârsta pacienţilor, provenienţa din mediul rural cu condiţii precare igienico-sanitare, provenienţa din colectivităţi, malnutriţia proteino-calorică, imunosupresiile congenitale sau câştigate (infecţiile cu HIV/SIDA), distrofia la sugari.

Etiologia mixtă a acestor infecţii digestive a fost reprezentată de asocieri bacteriene, parazitare (în dublă sau triplă asociere) sau etiologie mixtă bacteriană şi parazitară. Dintre bacterii cea mai frecvent întâlnită a fost Salmonella, iar dintre paraziţi Giardia intestinalis şi Ascaris lumbricoides.

Diagnosticul bolii a fost stabilit pe criterii clinice şi confirmat prin coprocultură şi examen coproparazitologic.

Terapia etiologică a fost iniţiată cu Colimicină sau Furazolidon, iar apoi ghidată de antibiogramă şi asociată cu antiparazitare în raport de parazitul incriminat; evoluţia a fost favorabilă, cu vindecare clinico-biologică în toate cazurile.

BIBLIOGRAFIE

1. Baoming J., Penelope H.D., Spangenberger S., Gentsch J.R., First Detection of Group C Rotavirus in Fecal Specimens of Children with Diarrhea in the United States, *J Inf Dis*, 1995, 172, 45-50.
2. Braun J. et all., Tratamentul Bolilor Infecţioase, In: *Ghid Clinic de Medicină Internă*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1997, 715-772.
3. Buiuc D., *Microbiologie medicală*, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1992, 233.
4. Conte J.E., *Manual of Antibiotics and Infectious Diseases*, Ed. Williams Willkins, Baltimore, 1995, 55-62
5. Macloren D.M., Aspects of aerobic - anaerobic mixt infections, *Med Mal Infect*, 1999, 20, 27-32.
6. Mouton Y., Thabaut I., *Antibiotique, antibiotherapie*, Ed. Bristol-Mages Squib, Paris, 1993, 115-132.
7. Nicolas M.H., Espinase F., Evolution de la flore responsable d'infections nosocomiales, In: *Infections nosocomiales et resistance aux antibiotiques: evolution et tendances*, Ed. Arnette, Paris, 1993, 13-28.
8. Philippe J.S., van Nilhen G.T., Rupture of the Intestinal Epithelial Barrier and Mucosal Invasion by Shigella flexneri, *Clin Inf Dis*, 1999, 28, 466-475.
9. Saif L.J., Terrett L.A., Miller K.L., Cross R.F., Serial propagation of porcine group C rotavirus in a continous cell line and characterization of the passaged virus, *J Clin Microbiol*, 1998, 26, 1277-1282.
10. Voiculescu V., *Boli infecţioase*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1989, 433 - 434.

NOUTATE

UTILIZAREA GREFEI DE MIOBLASTE SCHELETICE ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ

Autorii studiului raportează rezultatele primei intervenţii de transplantare intramiocardică cu mioblaste scheletice autologe, la un pacient cu insuficienţă cardiacă severă de cauză ischemică. Principiul grefei celulare miocardice se bazează pe ipoteza repopulării unei zone devenite fibroase şi akinetice cu elemente contractile susceptibile de a ameliora funcţia ventriculară stângă. Pentru prima intervenţie a fost selecţionat un pacient în vârstă de 72 de ani, spitalizat pentru insuficienţă cardiacă clasa III NYHA, consecutivă unui infarct inferior, refractară la tratamentul medicamnetos. Bilanţul ecocardiografic evidenţiază akinezie extinsă a peretelui inferior şi hipokinezie antero-laterală severă, cu fracţie de ejecţie de 20%, iar coronarografia afectare trivasculară a arterei interventriculare anterioare, a unei diagonale şi a coronarei drepte. După by-pass aorto-coronarian, s-a identificat zona infarctizată a peretelui inferior unde au fost aplicate trei injectări succesive de celule, suspendate în câte 5mL de albumină. Rezultatele încurajatoare reprezentate de starea clinică evident ameliorată la un interval de opt luni postoperator deschid calea dezvoltării acestei tehnici chirurgicale. (Menasché Ph. et all., Greffe de myoblastes squelettiques pour insuffisance cardiaque, premier cas chez l'homme, *Arch Malad Coeur Vaisseaux*, 2000, 93, 3, 180-182)

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, CLINICE ŞI UROGRAFICE PE UN LOT DE BOLNAVI CU TUMORĂ WILMS

Elena Macsim
Spitalul Clinic de Copii Iaşi
Serviciul Radiologie

EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND UROGRAPHICAL ASPECTS ON A HISTORICAL SAMPLE OF PATIENTS WILMS TUMOR (Abstract) : While the benign renal tumors are exceptional at children, the malign tumors are relatively frequent and they represent the great majority of abdominal tumors on childhood age. In our country, the nephroblastoma is the second in the rate of frequency, after the lymphoma.The radiological investigations play an important rolewhen estabilishing the diagnostic of Wilms tumor. Althought the echography unguestionably offers a series of advantages, most of the authors agree that it can not substitute the intravenous radiography. We subscribe to this opinion, drawing the attention upon the importance of knowing the polymorf urographical aspects which could be determined by development of a Wilms tumor, offering the quarantee of a right interpretation. **Key words**: CHILDREN'S, WILMS TUMOR, RENAL DISEASE.

Frecvenţa crescută a malignităţilor pediatrice a impus scindarea oncopediatriei din cadrul oncologiei generale şi înfiinţarea de centre specializate de diagnostic şi tratament la copil. Astăzi, nu numai că nu putem considera cancerul la vârsta copilăriei ca o raritate patologică, dar există multiple forme care sunt specifice copilului. Această specificitate poate fi asociată chiar unei anumite etape din perioada copilăriei. Dacă diverse centre medicale din ţară şi din străinătate aveau în urmă cu zece ani o părere unanimă asupra faptului că nefroblastomul este apanajul vârstelor mici, în ultimul timp îngrijorător este faptul că această neoplazie apare destul de frecvent la copilul mare, în vârstă de 8, 9, 13 ani. Desigur, rapoartele nu s-au inversat, dar practica medicală a demonstrat faptul că şansele de supravieţuire sunt net superioare pentru copiii la care tumora Wilms a apărut, a fost diagnosticată şi operată la vârste mici.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am luat în studiu decada 1989-1998, perioadă în care am diagnosticat 45 de copii cu tumoră Wilms, din totalul de 12240 de internări în Serviciul de Oncopediatrie al Spitalului de Copii "Sf. Maria" Iaşi.

Statistica internaţională relevă că tumora Wilms se întâlneşte într-o rată constantă la copiii din diverse medii etnice şi arii geografice, incidenţa în majoritatea ţărilor fiind de 1-2 cazuri la un milion de locuitori de toate vârstele (1,2,5). În ţara noastră nu există un studiu al incidenţei nefroblastomului în populaţie, ci doar comunicări ale numărului de cazuri pe o perioadă limitată de timp. Analiza materialului cazuistic a evidenţiat faptul că cel mai mare număr de cazuri de nefroblastom provin din judeţe ca : Iaşi (10 cazuri), Suceava (9 cazuri), Neamţ (8 cazuri), Botoşani (7 cazuri), iar cel mai mic număr de cazuri s-a înregistrat în Vrancea (1 caz) şi Galaţi (1 caz). Minimum de vârstă la diagnostic a fost de 6 luni (4,4%), iar maximum de 13 ani (4,4%), cu un raport de 1,3/1 în favoarea sexului masculin. Toţi cei 45 de copii diagnosticaţi cu tumoră Wilms au prezentat afectare renală unilaterală şi cel mai frecvent am întâlnit în lotul studiat, afectarea rinichiului stâng (28 cazuri). Ca provenienţă a pacienţilor, am putut constata preponderenţa cazurilor din mediul urban faţă de cel rural. Diferenţa este însă nesemnificativă şi nu am putut decela prezenţa vreunui factor favorizant.

ASPECTE CLINICE

Literatura de specialitate menţionează că tumora Wilms este descoperită în marea majoritate a cazurilor de către familie (5). Apreciem faptul că o mai bună cunoaştere din partea familiei a semnelor de debut pentru tumorile abdominale la vârste mici, deci creşterea gradului de educaţie pentru sănătate, ar putea determina ca prezentarea în serviciile de specialitate să se facă mult mai devreme. Pe de altă parte, se impune ca şi medicul de familie să poată depista debutul precoce al unei asemenea neoplazii. Ca şi prezentare clinică, marea majoritate a pacienţilor au avut un debut insidios, cu mărire progresivă a abdomenului şi care, de regulă, a făcut ca bolnavul să fie prezentat medicului. Atragem atenţia asupra numărului mare de bolnavi (32) la care debutul a avut un caracter polimorf, simptomatologia îmbrăcând manifestări care nu sunt proprii aparatului urinar. Acestea au mascat diagnosticul şi au implicat diverse terapii, întârziind decizia terapeutică corectă cu implicaţii negative în ceea ce priveşte prognosticul unora dintre pacienţii noştri.

ASPECTE IMAGISTICE: IMPORTANŢA UROGRAFIEI INTRAVENOASE (U.I.V.) ÎN DIAGNOSTICUL TUMORII WILMS

Un rol primordial în cadrul investigaţiilor paraclinice necesare diagnosticării unei tumori Wilms revine examinărilor radiologice (1,7,9). Conform literaturii de specialitate există protocoale standard care prevăd pentru ziua întâi de spitalizare: examen ultrasonografic şi radiografie toracică, iar pentru ziua a doua: radiografie abdominală urmată de urografie intravenoasă. Echografia abdominală este o metodă noninvazivă care evidenţiază: apartenenţa renală a formaţiunii tumorale, aspectul chistic sau solid, uni sau bilateralitatea tumorii, eventualele metastaze hepatice. O echografie performantă permite examinatorului să stabilească gradul extensiei tumorale, dacă este prezent un trombus tumoral, fie ipsilateral, fie în ambele vene renale, în vena cavă inferioară, sau dacă el s-a extins în atriul drept. Acest lucru are o semnificaţie deosebită deoarece dacă există un trombus tumoral liber, flotant sau ataşat de peretele vasului, leziunea primară este schimbată ca încadrare din stadiul II în stadiul III. Informaţia poate schimba conduita terapeutică, mai ales dacă tumora este considerată inoperabilă (3).

Cu toate avantajele metodei, ultrasonografia nu poate înlocui urografia intravenoasă, care rămâne indispensabilă pentru diagnostic. Prin această metodă de investigaţie utilizată la toţi cei 45 de bolnavi luaţi în studiu, am demonstrat originea intrarenală a tumorii, implicaţiile dezvoltării tumorii asupra funcţionalităţii renale şi nu în ultimul rând, am obţinut informaţii privitoare la existenţa şi integritatea morfo-funcţională renoureterală controlaterală (4,7,8,10).

Examenele urografice practicate au evidenţiat aspecte polimorfe în funcţie de o serie de parametri reprezentaţi prin : localizarea iniţială a tumorii (pol superior, pol inferior, în apropierea hilului renal), sediul şi intensitatea tulburărilor de compresiune exercitate de dezvoltarea leziunii tumorale asupra sistemului pielo-caliceal.

În marea majoritate a cazurilor (80%) am întâlnit aspectul de rinichi mut urografic, expresie a invaziei tumorale a întregului sistem pielo-caliceal şi a venei renale. Am întâlnit însă şi aspecte urografice "bizare" care pot crea dificultăţi de interpretare. Exemplificăm câteva din aceste aspecte întâlnite la pacienţii lotului luat în studiu, şi care nu de puţine ori au creat probleme de diagnostic diferenţial:

- deformarea cavităţilor excretorii, care apar comprimate, dezorientate şi întinse pe suprafaţa tumorii (fig. 1) ;
- bazinet şi ureter comprimate cu aspect de hidrocalix sau hidronefroză (fig. 2) ;
- sistem pielo-caliceal lărgit şi aplatizat (fig. 3).

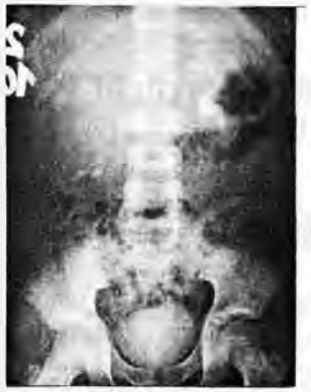


Fig. 1

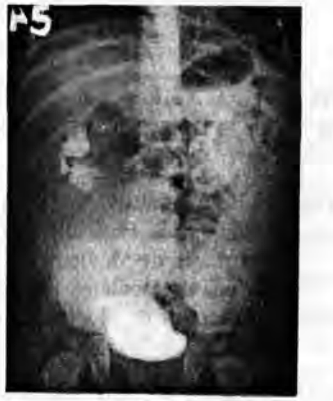


Fig. 2

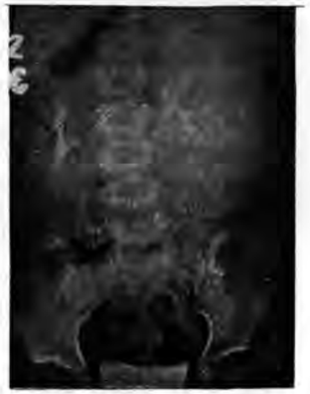


Fig. 3

CONCLUZII

Tumora Wilms poate fi considerată astăzi drept o problemă de sănătate publică datorită frecvenţei crescute ;

Simptomatologia de debut a unui nefroblastom poate fi de multe ori necaracteristică, mascând diagnosticul ;

Investigaţiile imagistice au un rol primordial în stabilirea diagnosticului şi prin urmare în stabilirea unei conduite terapeutice adecvate.

BIBLIOGRAFIE

1. Arion C., Popescu I., Dinu B., Importanţa metodelor imagistice în diagnosticul,stadializarea şi monitorizarea nefroblastomului la copil, Congresul Naţional de Pediatrie, Oneşti, 1995.
2. Aslaksen A., Halvorsen O.J. et al, Detection of renal and renal pelvic tumours with urography and ultrasonography, *Eur J Radiol*, 1998, 11, 54-58.
3. Behrman, Nelson : Textbook of Pediatrics : 1219-1227, 1998
4. Belt T.G., Cohen M.D., Smith J.A. et al, MRI of Wilms'tumor. *Am J Radiol*, 1987, 146, 955-961.
5. Birch J.M., Marsen H.B., Incidence of malignant disease in childhood. A 24-th review of the Manchester children' s tumor registry data, *Br J Cancer*, 1998, 3, 215-223.
6. D'Angio G.J., Rosenberg H. et al, Imaging methods for primary renal tumors of childhood : costs versus benefits, *Med Pediatr Oncol*, 1998, 21, 205-212.
7. Daniel A., Peterson M.D., Wilms'Tumor, Radiology, 1998, 1, 57-72.
8. Ericson J., Karnstrom L., Childhood cancer, *Acta Pediatr Scand*, 1988, 425-432.
9. Kirks D., Lavrin S., Pediatric Radiology, The Nicer Textbook of Radiology, Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1998, 546.
10. Miller J. H., *Imaging in Pediatric Oncology*, Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1997.

IMPLICAŢII MEDICO-LEGALE ALE COMPORTAMENTULUI ANTISOCIAL AGRESIV AL MINORULUI

Daniela Beldiman*, C.Lupaşcu**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa"Iaşi
Facultatea de Medicină
*Disciplina de Medicină Legală
** Laboratorul Exterior de Medicină Legală Iaşi

MEDICAL AND LEGAL INVOLVEMENT OF THE ANTISOCIAL AGGRESSIVE BEHAVIOUR OF THE UNDER-AGE PERSON (Abstract): The aggressive behaviour of the child, both the physical and the verbal one, appears due to the conflicts between the environments in which the child is incorporated, but also due to the difficulty of accommodation in a new one. The aggressive behaviour of the child could be a part of the normal way of the child development (for obtain the respect of the group or the autonomy in front of his parents or other persons), but also could be one of the elements, which denote the personality of the juvenile delinquent. The factors which are associated with the aggressive behaviour are: the disorganized family, with many children, the poor family, the alcoholism or drug-dependence of the parents, penal acts of the family members, but also factors which depends on the child: the age between 15 and 17 years old, male, sex head injuries, mental diseases. The facts produced by them could be: theft, burglary, robbery, arson, hitting, rape, sexual perversity, maiming, infanticide, murder. **Key words**: JUVENILE DELINQUENT RISK FACTOR.

AGRESIVITATE ŞI COMPORTAMENT AGRESIV

Agresivitatea reprezintă un comportament distructiv orientat fie spre propria persoană (automutilare, sinucidere), fie către alte fiinţe sau obiecte (3).

Comportamentul reprezintă expresia manifestării active a personalităţii umane, prin urmare agresivitatea poate fi inclusă în cadrul tulburărilor de personalitate.

Spre deosebire de comportamentul antisocial, care include o singură abatere, tulburările conduitei se caracterizează printr-un pattern repetitiv şi persistent de comportament disocial sau agresiv pe o durată de cel puţin 6 luni de zile. Conform DSM III diagnosticul de tulburări de conduită la copii şi adolescenţi poate fi stabilit dacă există cel puţin 3 comportamente specifice şi include: furtul, fuga de acasă cel puţin 2 zile sau cu lipsă în cursul nopţii, minciuni repetate, chiul, cruzime faţă de animale, incendieri, vandalism, agresiune fizică (9).

Agresivitatea, termen care provine din latinescul *agressio* = a ataca, are valenţe pozitive: fortifică acomodarea, adaptarea şi integrarea, are o componentă creatoare, de descoperire a noului, dar şi valenţe negative: dezintegrarea, scăderea sentimentului de sociabilitate. Se poate manifesta prin:

- excitabilitate - sensibilitate de grad maximal faţă de factorii de mediu extern/intern;
- impulsivitate - reprezintă reacţii involuntare, bruşte, necontrolate, care apar automat datorită unui resort intern (7).

Poate face parte din traiectoria normală de dezvoltare a copilului şi adolescentului pentru obţinerea respectului în grup sau obţinerea autonomiei faţă de părinţi şi alte persoane. Accesele de furie nu trebuie să fie o sursă de îngrijorare sau de pedepsire a copilului; pot reprezenta prima manifestare a unui sentiment de demnitate, indispensabil formării personalităţii (4).

Agresivitatea copilului ia naştere din incapacitatea acestuia da a-şi conduce conduita datorită constrângerilor: fie i se propun sarcini prea dificile, fie adulţii sau copiii mai mari îi contracarează permanent dorinţele; rezultă o enervare contra lui însuşi, care la cel mai mic pretext deviază uşor asupra altora (11). Conflictele între diversele medii în care este integrat copilul sau dificultatea adaptării la un mediu nou pot provoca eliberări neaşteptate. La copil, până la 16 ani, dominanta personalităţii nu s-a instalat, de aceea reacţiile sale depind de mediul familial şi social, de educaţie (5). Sursa conflictelor copilăriei este reprezentată, în cele mai multe cazuri, de educaţia greşită:

- părinţi hiperpermisivi, excesul de afecţiune ducând la neadaptare, refugiu în visare, vagabondaj, sinucidere
- brutalismul, lipsa afecţiunii duce la complexe de inferioritate ale copilului (1).

Familia este considerată ca fiind unul dintre factorii patogeni de natură psiho-socială ai comportamentului agresiv al copilului şi adolescentului prin intermediul mai multor mecanisme ca:

- dezorganizare familială cu neglijare parentală sau respingere
- decesul unuia sau a ambilor părinţi
- alcoolismul cronic al părinţilor
- probleme de sănătate mintală ale acestora
- influenţa echilibrului emoţional al familiei
- sistem educaţional slab/pedepse severe
- maltratarea copilului

Principalul mecanism incriminat este învăţarea prin modelare - imitarea părinţilor agresivi, în special a tatălui (2). Lewis a arătat că maltratarea copilului determină scăderea nivelului serotoninei cerebrale şi stimularea secreţiei de dopamină şi testosteron care determină comportament agresiv, hipervigilitate, înfricoşare, comportament răzbunător şi paranoia. În familiile în care copiii sunt pedepsiţi sever, intensitatea şi frecvenţa pedepselor a fost proporţional reflectată în gravitatea comportamentului agresiv (8).

Trecerea la violenţă este comandată de un nucleu al personalităţii format din următoarele elemente reunite:

- egocentrismul
- labilitatea afectivă
- agresivitatea
- indiferenţa afectivă

Facem menţiunea că nici una din aceste componente, luată separat, nu este anormală (6).

Există modalităţi individuale de a trăi şi de a exterioriza agresivitatea. La unii, starea agresiunii poate fi îndreptată spre exterior, împotriva obiectelor sau a persoanei care a constituit sursa frustraţiei (prin brutalitate, grosolănie, bătaie), la alţii exteriorizarea poate fi mult mai ascunsă, luând forma răutăţii, a relei voinţe ascunse. Furia, agresivitatea reprezintă unele din cele mai evidente semne de frustrare (10).

Clasificarea agresivităţii:

- Fizică - lovire, vătămare corporală, omor
- Morală - abuz de limbaj: insultă, bârfă
- Economică - daune materiale: incendieri, furturi (7).

O altă clasificare a agresivităţii — înnăscută/dobândită

După caracterul ei poate fi: ofensivă şi defensivă

Agresivitatea poate fi:

- normală: ajută la adaptarea şi integrarea personalităţii umane
- malignă: la bolnavii mintal
- patologică: tumori ale sistemului limbic
- reactivă : cauzată de comportarea altcuiva care ne lezează (moral, fizic sau economic).

Studii recente arată că agresivitatea este mai frecventă la băieţi, la copiii adoptaţi; au fost identificate gene specifice implicate în etiologia comportamentului antisocial agresiv al minorului (gene răspunzătoare de creşterea monoaminoxidazei şi a serotoninei cerebrale) (2).

Fapte antisociale săvârşite de minori agresivi :

- violenţa morală : insultă, calomnie
- violenţa fizică sau corporală : lovirea colegilor, loviri în timpul săvârşirii unui furt când a fost surprins, apărarea unui părinte împotriva agresivităţii celuilalt, revolta împotriva părinţilor, opoziţie faţă de organele de ordine.

Actul de violenţă la adolescent poate fi :

- expresia unui sentiment de plenitudine a forţei sau a curajului, al desconsiderării celor mai neputincioşi
- expresia unei descărcări explozive a tensiunii afective provocate de revoltă sau contrarietate
- un act deliberat în vederea obţinerii satisfacţiei echitabile
- expresia patentă a unor boli mintale cu alterarea discernământului
- expresia malignă şi deliberată a cruzimii reci a psihopatului constituţional (omor) (1).

Pruncuciderea apare, în planul motivaţiei psihologice, ca expresie a unei reacţii de apărare faţă de implicaţiile sociale negative ale maternităţii sau ca o expresie a unei boli mintale cu alterarea discernământului.

Autoagresivitatea : automutilarea (cicatrici după plăgi tăiate, arsuri cu ţigara) ; suicidul sau tentativa de suicid care apare în boli mintale sau ca o reacţie de protest sau o modalitate de a obţine o justificare sau satisfacţie faţă de cei apropiaţi, pe care doreşte să-i „pedepsească" făcându-i să sufere pentru el.

Delicte sexuale : viol individual sau în grup/tentativa de viol, de multe ori motivat de curiozitate, perversiuni sexuale

Violenţa materială sau economică : furturi, distrugeri de bunuri, incendieri.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un lot format din 946 minori supuşi expertizei medico-legale psihiatrice la Laboratorul Exterior de Medicină Legală Iaşi în perioada 1998-2000.

S-au urmărit următorii parametri :

- vârsta minorului, sexul, temperamentul, QI, antecedente personale patologice, situaţia şcolară, caracteristicile psihologice ale minorului
- mediul urban/rural, fapta săvârşită, mediul familial
- diagnosticul stabilit de comisia de expertiză
- prezenţa discernământului,
- măsurile recomandate.

REZULTATE

Luând în considerare clasificarea agresivităţii, se constată :

Agresivitate fizică la 111 cazuri
Agresivitate morală la 2 cazuri
Agresivitate materială sau economică la 825 cazuri (87,95%).

TABELUL I
Agresivitatea fizică

Lovire/vătămare corporală	30 cazuri	27,02%
Tâlhărie(lovire + furt)	53 cazuri	47,74%
Viol	8 cazuri	7,20%
Tentativă de viol	5 cazuri	4,50%
Perversiuni sexuale	9 cazuri	8,10%
Pruncucidere	1 caz	0,90%
Omor	1 caz	0,90%
Tentativă de omor	2 cazuri	1,80%
Lovitură cauzatoare de moarte	1 caz	0,90%

Autoagresivitatea, evidenţiată prin cicatrici după arsuri cu ţigara, după plăgi tăiate la nivelul antebraţelor, tentativa de suicid, este prezentă la 30 din minorii studiaţi.

Agresivitatea materială, prezentă la 825 cazuri din care : furturi 815 cazuri, distrugeri de bunuri 10 cazuri. este motivată de nevoia de a fi în centrul atenţiei, sau este considerată ca o dovadă de inteligenţă pentru mediul în care trăieşte (copil al străzii) sau fapta a fost comisă pentru a încerca să se alinieze unui grup de minori.

Agresivitatea fizică este mai frecventă la băieţi (83,78%), la copiii din mediul urban (70,3%), cu vârsta cuprinsă între 15-16 ani (40,98%).

TABELUL II
Situaţia familială

Familie cu mai mult de 5 copii	31,14%
Părinţi despărţiţi	15,30%
Decesul unui părinte	7,65%
Copil abandonat	4,91%
Situaţie materială proastă	19,12%
Alcoolismul parinţilor	7,10%
Boli mentale părinţi	7,65%
Antecedente penale familie	11,47%
Familie bună	9,83%

TABELUL III
Antecedentele minorului

Antecedente penale	32,24%
TCC în antecedente	18,03%
Anomalii la naştere	6,01%
Temperament extrovert	89,07%
Consum alcool	13,11%
Neşcolarizat	7,65%
Repetent	18,03%
Abandon şcolar	21,31%
Absenteism şcolar	9,83%
Rezultate bune şcolare	9,28%
QI = 50 - 80	42,07%

La examenul psihologic al minorilor s-a constatat asocierea agresivităţii cu :

- egocentrism
- imaturitate psiho-afectivă
- insubordonare
- rezistenţă scăzută la frustrare
- sugestibilitate crescută.

La o mare parte s-a constatat absenţa sentimentului de culpabilitate în ceea ce priveşte fapta săvârşită (31,14%). Este de reţinut faptul că, în 27,32% cazuri, fapta a fost săvârşită în grup de minori sau, în 8,74% cazuri, la inducţia negativă a unui adult.

Din cele 183 cazuri de minori la care agresivitatea este menţionată la examenul psihologic, diagnosticul stabilit de comisia de expertiză a fost :

- tulburare de comportament la 100 cazuri
- tulburare de conduită la 54 cazuri
- personalitate dizarmonică instabilă 40 cazuri
- personalitate psihopatică 26 cazuri
- personalitate psihotică 2 cazuri
- encefalopatie posttraumatism cranio-cerebral 3 cazuri
- stare depresivă reactivă emoţională 3 cazuri
- epilepsie 5 cazuri
- normal psihic 13 cazuri.

În ceea ce priveşte discernământul, comisia a stabilit că fapta a fost săvârşită cu discernământ în 69,28% situaţii, fără discernământ în 20,91% şi cu discernământ diminuat în 9,8% cazuri.

Dintre măsurile educative recomandate minorilor menţionăm reeducarea instituţionalizată în 37,64%, supraveghere familială şi şcolară în 49,43% cazuri sau obligarea la tratament medical sau internare în 12,92% cazuri.

CONCLUZII

Analiza efectuată relevă că cea mai frecventă formă de agresivitate întâlnită la minor este cea materială (furturi), urmată de cea fizică, fiind interesant de remarcat în cadrul acesteia numărul relativ mare de tâlhării (lovire + furt). Cele mai multe din aceste fapte au fost comise de minori de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 15 şi 16 ani.

În aprecierea etiologiei actelor agresive am luat în considerare atât factorii familiali, din care se remarcă familiile cu mulţi copii (peste 5), părinţii despărţiţi, situaţia materială precară, antecedentele penale familiale, cât şi pe cei personali ai minorului, de reţinut fiind temperamentul extrovert, antecedentele penale, abandonul şcolar, QI între 50 şi 80.

Din punct de vedere psihologic, agresivitatea minorilor s-a asociat cel mai frecvent cu rezistenţa scăzută la frustrare, egocentrismul şi insubordonarea.

În funcţie de diagnosticul stabilit de comisia de expertiză, s-a apreciat că în majoritatea cazurilor fapta a fost săvârşită cu discernământ.

În cele mai multe cazuri, măsurile educative recomandate de comisie au fost supravegherea familială şi şcolară precum şi reeducarea instituţionalizată. Ca măsură preventivă, se impune suprimarea, prin tact psihologic, a sentimentului de nesiguranţă a minorului, apărut mai ales în familiile cu situaţie materială precară sau conflictuale, sentiment care se prelungeşte de obicei în anxietate, apoi în agresivitate.

BIBLIOGRAFIE

1. Brânzei P.,Scripcaru Gh.,Pirozynski T.,Bulău I., *Adolescenţă şi adaptare,* Ed. Centrului de Cercetări pentru Problemele tineretului, 1974, 317-335.
2. Ciofu C., *Interacţiunea părinţi-copii,* Ed. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1998, 104-193.
3. Ciornia T., *Medicina legală-definiţii şi interpretări,* Ed. Junimea, Iaşi, 1986, 30-31.
4. Cosmovici A., *Psihologie generală* , Ed. Polirom, Iaşi, 1996, 198-215.
5. Cosmovici A., Iacob L., *Psihologie şcolară,* Ed. Polirom, Iaşi, 1999, 58-67.
6. Mitrofan N., *Psihologie judiciară,* Ed.Şansa, Bucureşti,1994, 267-301.
7. Neamţu G., *Intervenţie şi prevenţie în delincvenţă,* Ed.Fundaţiei Chemarea Iaşi, 1998, 201-210.
8. Oancea C., Particularităţile copiilor şi adolescenţilor agresivi, *Rev Med Orădeană,* 1999, 6, 1, 55-61.
9. Plăhteanu M., *Curs de medicină legală,* Ed. Performantica, Iaşi, 1999, 90-97.
10. Seifert K., Hoffnung R., *Child and adolescent development,* Boston, 1987, 263-301.
11. Şchiopu U., *Psihologia vârstelor,* Ed.Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1981, 324-360.
12. ***Clasificarea tulburărilor mentale şi de comportament, ICD-10, World Health Organization, Ed. All, Bucureşti, 1998, 312-347.

NOUTATE

DIABETUL ŞI SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE

Prevalenţa diabetului zaharat este în creştere în ultimii ani datorită îndeosebi schimbării stilului de viaţă. 2/3 din decesele diabeticilor sunt datorate patologiei cardiovasculare (îndeosebi infarctului miocardic). Studii recente (GUSTO-IIb, McGuire 2000) au examinat particularităţile pacienţilor diabetici în sindroamele coronariene acute ca şi efectele hirudinei comparativ cu heparina. Unul din aspectele foarte interesante ale studiului lui McGuire a arătat că rata reinfarctizării este mai mare la pacienţii diabetici fără supradenivelarea segmentului segmentului ST comparativ cu pacienţii diabetici cu supradenivelarea segmentului segmentului ST(reinfarctizarea la 30 de zile 9% versus 5,3%). Tratamentul postinfarct miocardic cu beta blocante, IEC (inhibitori enzimei de conversie a angiotensinei) şi statine deşi s-a demonstrat că reduce mortalitatea la pacienţii diabetici încă este subutilizat. La pacienţii diabetici alterările în cascada coagulării cu accentuarea statusului protrombogenic, creşterea agregării şi adeziunii plachetare impune tratamentul fibrinolitic. Tratamentul cu heparine cu greutate moleculară joasă la pacienţii diabetici cu infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST sau angină instabilă are efecte asemănătoare ca şi la nondiabetici. Hirudina are un efect mult mai bun la diabetici comparativ cu heparina conform studiului lui McGuire. Aspirina are efecte asemănătoare la diabetici ca şi la nondiabetici însă inhibitorii de glicoproteină IIb/IIIa (abciximab) sunt mult mai eficienţi la diabetici cu sindroame coronariene acute. (Hildebrandt P., Diabetic patients and acute coronary syndromes, *Eur Heart J,* 2001, 22, 887-888.)

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

ROLUL MASS-MEDIEI ÎN INFORMAREA ŞI EDUCAŢIA ANTI HIV/SIDA

Odetta Duma
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Sănătate Publică şi Management

MASS MEDIA INVOLVEMENT IN EDUCATION AND INFORMATION ABOUT HIV/ AIDS (Abstract): AIDS is the first international mass media disease. Throughout the world, most people have learned more about AIDS from radio, television and the press than from personal contacts with health professionals. Mass media AIDS materials influence behavior most when they are designed and developed for different segments of the audience, with the specific needs and concerns of those segments in mind. In the past mass media evoked fear, anxiety and other negative emotional responses to AIDS and didn't proposed practical and realistic ways of action. The journalists made frequently distinctions between innocent victims of HIV, that are infants and recipients of infected blood or blood products through health care, and other "guilty" infected people such as gays, sex workers or african people. Mass media can change behavior and if journalists accept their responsibility in presenting the news, the publicity about AIDS may have a great and positive impact in HIV/AIDS. **Key words**: HIV/ AIDS, MASS MEDIA, MESSAGES, PREVENTION.

Promovarea sănătăţii se bazează pe implicarea comunităţii în protecţia propriei stări de sănătate. Programele care au ca temă infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV), recunosc importanţa canalelor interpersonale, a reţelelor de familii, a grupurilor de suport, a prietenilor şi colegilor, dar şi a presei în difuzarea informaţiilor, a organizaţiilor neguvernamentale, religioase sau socio-culturale, angrenate în stoparea epidemiei HIV/SIDA.

Întreg mediul social în care se desfăşoară informarea educaţională şi unde sunt oferite servicii sociale şi de sănătate, joacă un rol major în succesul unui program de prevenţie a infecţiei cu HIV. Există un consens privind mass-media care creşte nivelul cognitiv şi de conştientizare a riscurilor, în timp ce canalele interpersonale par să influenţeze comportamentul.

În selectarea şi evaluarea eficacităţii unui canal de comunicaţie se iau în considerare accesibilitatea şi frecvenţa cu care mesajul este repetat. Accesibilitatea se referă la numărul de indivizi care sunt expuşi mesajului. Elaborarea unor mesaje clare şi bine adaptate diferitelor structuri demografice şi ocupaţionale, este o componentă importantă în informarea şi educaţia privind infecţia cu HIV (2).

Canalele puţin costisitoare şi presa specializată, pot fi mult mai eficiente atunci când programul se adresează unei populaţii ţintă, cum ar fi homosexualii sau prostituatele. Ziarele homosexualilor s-au dovedit deosebit de eficace în abordarea acestei minorităţi.

Studiul "AIDS in the World" a arătat că în ţările industrializate, cele mai utilizate canale de comunicaţie sunt tipăriturile, urmate de presa specializată pentru anumite grupuri cu risc, Internet şi cursurile în şcoli. Formarea de formatori este întâlnită mai frecvent în ţările în curs de dezvoltare, urmată de presa destinată anumitor categorii populaţionale, tipăriturile în general, şi Internet (1).

TABELUL I
Numărul de articole şi emisiuni despre SIDA comparativ cu alte subiecte (după AIDS in the World, 1998)

Subiect	Washington Post	Associated Press	BBC
SIDA	554	436	270
Cancer de sân	103	49	1
Nelson Mandela	139	384	282
Mihail Gorbaciov	1300	3057	3360
Saddam Hussein	1615	2454	3109

TABELUL II
Numărul articolelor despre SIDA comparativ cu alte subiecte medicale (Washington Post, 1984-1991)

Subiect	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991
SIDA	110	290	332	717	665	546	524	554
Herpes	17	49	32	34	36	17	13	19
Cancer de sân	24	52	56	76	73	84	96	103
Malarie	24	30	16	36	34	30	39	29

Peste tot în lume după 1985, SIDA a constituit unul din subiectele principale abordate de presă, datorită combinaţiei preferate de jurnalişti, a unor elemente care ţin de natura umană-sex, viaţă, moarte, cu date şi aspecte ştiinţifice, sociale, culturale sau politice (tab. I). SIDA a fost problema de sănătate publică poate cea mai intens mediatizată şi datorită evoluţiei neaşteptat de rapide şi a consecinţelor generate pe plan demografic, economic şi psihologic (tab. II).

Rolul şi responsabilitatea mass-mediei în difuzarea unor date despre SIDA, mai ales către indivizii care se bazează exclusiv pe informaţiile din presă, sunt mari. Pentru mulţi oameni cu un nivel de trai scăzut, ca şi pentru unele comunităţi izolate, radioul, televizorul şi ziarele reprezintă singurele mijloace de a fi la curent cu ceea ce se întâmplă în ţară şi în lume. Difuzarea informaţiei în toate straturile societăţii de pe întreg teritoriul unei ţări, conferă presei un mare avantaj, care ar trebui folosit cu mult discernământ.

Oferirea unor date privind sursa de HIV, modurile de transmitere, căile fără risc etc., vine în sprijinul activităţilor de prevenţie HIV/SIDA. Prezentarea cursului epidemiei cu date la zi, a consecinţelor generate în diverse regiuni ale lumii, contribuie la formarea unei imagini corecte, reale asupra fenomenului HIV/SIDA. De asemenea, presa poate contribui pozitiv la contracararea miturilor şi prejudecăţilor, printr-o informare corectă, nedistorsionată.

Din nefericire, au existat şi aspecte negative pe care mass-media, din dorinţa de a furniza şi elemente de senzaţie şi mai ales dintr-o înţelegere eronată, lacunară a ceea ce reprezintă epidemia SIDA, le-a promovat nu rareori. Astfel, primele articole despre SIDA de la începutul anilor '80, sugerau că aceasta este o boală a homosexualilor, a imigranţilor, a negrilor, o plagă a întregii societăţi.

În Occident, presa a contribuit la răspândirea denumirii de "*ciuma homosexualilor*", iar în numeroase ţări în curs de dezvoltare, boala era prezentată ca o consecinţă a stilului "*decadent*" de viaţă occidental (3).

În Zimbabwe, jurnaliştii au scris mai multe despre epidemia de SIDA din Statele Unite, decât despre situaţia HIV/SIDA din propria ţară. În Ghana, SIDA a fost descrisă ca "*boală a omului alb*". Ziariştii brazilieni au comentat cazurile de SIDA din Statele Unite ca fiind tipice bărbaţilor homosexuali bogaţi.

Atunci când a devenit evident că HIV afectează nu numai homosexuali ci şi heterosexuali, interesul oamenilor de presă occidentali s-a îndreptat către Africa. Teoriile asupra unei presupuse origini africane a HIV au fost larg răspândite prin mass-media europeană şi nord-americană, creând impresia că întreg continentul african este sinonim cu boala SIDA. Aceste ştiri au determinat în replică, reacţii de ofensă în rândul africanilor şi de ostilitate faţă de Occident.

Presa a avut un rol cert şi persuasiv în definirea celor două categorii de victime ale infecţiei cu HIV: *inocenţii* (copiii infectaţi pe cale verticală sau nosocomial, hemofilicii, recipienţii de transfuzii, persoanele cu transplant de organe) şi *vinovaţii* (prostituatele, homosexualii, drogaţii, negrii africani). Cea de a doua categorie era percepută ca o veritabilă ameninţare în societate (4).

Idei precum aceea că SIDA a apărut ca o pedeapsă divină pentru păcatele oamenilor şi mai ales ale homosexualilor, au fost vehiculate cu ani în urmă de ziare occidentale cu mare tiraj ("*Sunday Telegraph*", "*Guardian*", "*The Sun*", "*Daily Express*", "*News of the World*").

La mijlocul deceniului nouă, presa a avut un rol important în răspândirea unor asemenea idei aberante şi a contribuit uneori la clădirea unei imagini eronate despre boală. Adeseori, jurnaliştii s-au orientat mai ales asupra unor moduri ciudate sau rar întâlnite de transmitere a HIV, în loc să accentueze modurile cunoscute şi frecvent implicate. Această tendinţă subliniază un important conflict potenţial între rolul de jurnalist şi cel de promotor de sănătate, adeseori asumat. Jurnalistul urmăreşte noutăţile despre HIV, în timp ce promotorul de sănătate este interesat de datele cunoscute şi dovedite.

Mesajele negative promovate de presă în urmă cu peste un deceniu, s-au soldat cu îngrijorarea nefondată a oamenilor cu risc scăzut de infectare şi cu o ignorare aproape completă din partea celor cu risc crescut. Astfel, în Australia a fost descrisă infecţia cu HIV în mod dramatic, ca o cauză iminentă de deces, ceea ce a făcut ca heterosexualii cu risc scăzut şi recipienţii de transfuzii să solicite multe examene clinice şi testări HIV, în timp ce grupurile cu risc au efectuat mai rar controale medicale, comparativ cu anii precedenţi. Consecinţa a fost o stare generală de anxietate, fără beneficii pentru nici una din categoriile menţionate.

În concluzie, presa poate fi implicată cu succes în informarea şi educaţia anti HIV/SIDA, cu rezultate vizibile în timp în adoptarea unui comportament de protecţie. Asumarea responsabilităţii de către jurnalişti în prezentarea şi comentarea noutăţilor despre HIV şi SIDA constituie o condiţie necesară în reuşita campaniilor publicitare pe această temă.

BIBLIOGRAFIE

1. Brown P., AIDS in the media, In *AIDS in the world*, J. Mann, D.Tarantola, T. Netter eds, Ed. Harvard University Press, Cambridge, Massachussetts, London,1992, 720-740.
2. Gebreel A.O., Butt J., Making health messages interesting, *World Health Forum*, WHO, Geneva, 1997, 18 (1), 32-34.
3. Takahashi L.M., Stigmatization, HIV/AIDS and communities of color: exploring response to human service facilities, *Health and Place*, 1997, 3 (3), 187-199.
4. *** *HIV/AIDS health promotion workshop series. Mass media.* WHO, Regional Office for Europe, GPA, Copenhagen, 1995.

CORELAŢII ÎNTRE TULBURĂRILE OCLUZALE ŞI MODIFICĂRILE DE LA NIVELUL ARTICULAŢIILOR TEMPORO-MANDIBULARE

Cătălina Morăraşu, V. Burlui, Danisia Haba, Ana Ciulei, Mihaela Brânză, G. Morăraşu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa”
Facultatea de Medicină Stomatologică
Clinica de Protetică Dentară

CORRELATIONS BETWEEN OCCLUSAL DYSFUNCTIONS AND TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISORDERS (Abstract): The occlusal problems and the temporomandibular disorders are the most frequent aspects which we often find to the patients with the disfunctional syndrome of the stomatognathic system. This study tries to establish the correlation between these two kinds of dysfuntions and to find (if it exists) a direct proportional relation between them. For this purpose we studied 8 cases who had been diagnosed as having the disfunctional syndrome of the stomatognathic system on the base of the clinical symptoms, tomographs and CT. The results of the study proved that an occlusal dysfunction can affect the temporomandibular joint and vice versa, because all the component parts of the stomatognathic system are in a close relationship and they influence each other, but these results didn't indicate a direct proportional relation between these two kinds of dysfunctions. **Key words**: STOMATOGNATHIC SYSTEM, TEMPORO-MANDIBULAR DISORDERS, OCCLUSAL DYSFUNCTION.

Sindromul disfuncţional al sistemului stomatognat prezintă o incidenţă în creştere la nivelul populaţiei, în ultima perioadă. Datorită complexităţii mecanismelor etiopatogenice, debutul se poate manifesta în moduri variate, la diferite componente ale sistemului stomatognat. Debutul bolii este cel mai adesea mascat prin fenomene compensatorii complexe şi poate afecta unul sau mai multe elemente ale sistemului stomatognat. Diagnosticul de afectare susceptibilă sau preclinică, scapă simţurilor clinice, astfel încât, după examenul clinic, examenele paraclinice, printre care şi bilanţul radiologic, constituie un timp capital în diagnosticul corect al disfuncţiilor sistemului stomatognat.

În studiul de faţă, din multitudinea relaţiilor şi interdependenţelor stabilite la diferite nivele sistemice ne-am oprit asupra celor de la nivel ocluzal (care pot fi evidenţiate clinic mai uşor şi prin mijloace simple) şi de la nivelul articulaţiilor temporo-mandibulare. Ne-am focalizat asupra acestor două elemente sistemice uşor perturbabile prin patologie specifică stomatognată, deoarece este cunoscut din literatura de specialitate că ele constituie un teren propice în instalarea sindromului disfuncţional al sistemului stomatognat şi în modul de evoluţie al tulburărilor o dată ce acestea sunt instalate.

MATERIAL ŞI METODĂ

Evidenţierea tulburărilor existente la cele două nivele (articular şi ocluzal) am stabilit-o luând în observaţie un lot de 8 pacienţi (studenţi la Facultatea de Stomatologie, prezentaţi voluntar), diagnosticaţi cu sindrom disfuncţional al sistemului stomatognat, în urma examenului clinic şi paraclinic al articulaţiilor temporo-mandibulare şi al ocluziei. Întrucât mijloacele economice nu ne-au permis, nu am investigat şi un lot martor pentru comparaţie. Din acest motiv, observaţiile noastre le considerăm preliminare.

La examenului clinic al ATM, am urmărit aspectul zonelor pretragiene (atât în repaus mandibular cât şi în ocluzie şi în dinamică), aspectul excursiilor condiliene (bilateral şi simetric), prezenţa sensibilităţii elementelor articulare şi a zgomotelor articulare, traiectoria excursiilor mentonului (atât din faţă cât şi din profil, în timpul mişcărilor-test de închidere şi deschidere). Palparea regiunii pretragiene în timpul mişcării-test ne-a permis punerea în evidenţă a saltului articular. În cadrul examenului ocluziei statice, am urmărit morfologia ariilor ocluzale, a cuspizilor de sprijin şi de ghidaj, a curbelor de ocluzie, a pantei retroincisive, a planului de ocluzie şi rapoartele ocluzale interarcadice, realizând ocluzograma. Ocluzia dinamică am examinat-o cu ajutorul mişcărilor-test imprimate mandibulei (retruzie, protruzie, lateralitate dreapta-stânga), apreciind influenţa ghidajului anterior şi posterior asupra ocluziei şi a pantei articulare.

Datorită faptului că ATM implică cel mai complicat os al organismului, osul temporal, şi este înconjurată de organe şi structuri vitale, în întocmirea bilanţului radiologic primul pas a fost un examen iniţial, bilateral şi simetric (deci comparativ) al celor două articulaţii. Ortopantomografia corespunde acestor necesităţi. Pentru a putea aprecia corect relaţiile condil-os temporal şi caracteristicile morfologice ale elementelor osoase articulare am apelat la tomografia de profil. Explorarea mai detaliată a ATM am realizat-o cu ajutorul unui computer-tomograf SOMATOM-ARC SIEMENS, realizând secţiuni axiale şi coronare. Am făcut o serie de secţiuni axiale de 2mm, alăturate, folosind un filtru care a favorizat rezoluţia în densitate (filtru osos) şi ferestre largi de 4000/400 UH (unităţi Hausfil). Subiecţii au fost examinaţi în decubit dorsal, cu capul fixat în tetieră. Pentru a obţine o calitate optimă a imaginilor de reconstrucţie am încercat evitarea sau reducerea la minim a mişcărilor capului şi realizarea unei simetrii cât mai bune prin poziţionarea corectă a capului. Explorarea s-a făcut în intercuspidare maximă (folosind un plan al secţiunilor paralel cu planul Frankfurt) şi apoi în deschiderea maximă a gurii, planul de secţiune fiind perpendicular cu ramul vertical mandibular. Achiziţiile axiale cu gura deschisă au fost urmate de reconstrucţii sagitale. Secţiunile coronare, cu o grosime de 2mm, la o distanţă de 2mm între ele, le-am realizat cu pacienţii în decubit ventral, capul în hiperextensie, planul de secţiune fiind perpendicular pe şaua turcească.

REZULTATE

La examenul clinic al ATM am întâlnit modificări privind sinergia, simetria şi amplitudinea mişcărilor. Datele obţinute sunt sintetizate în tabelele I şi II.

TABELUL I
Excursiile condiliene. Caracteristici

Sinergice		Simetrice		Amplitudine egală	
Da	Nu	Da	Nu	Da	Nu
7cazuri 78,5%	1caz 12,5	-	8cazuri 100%	-	8cazuri 100%

În 3 cazuri am constat prezenţa durerii la nivelul elementelor articulare la presiunea uşoară cu direcţie antero-posterioară pe menton. Aceasta este de intensitate variabilă, începând cu dureri surde până la cele vii, uni- sau bilaterală, apărând în repaus şi fiind exacerbată de mişcare. Cracmentele articulare le-am observat în mişcarea de deschidere, la începutul acesteia (3 pacienţi). În timpul urmăririi excursiilor mentonului am întâlnit o mişcare sub forma unui arc de cerc cu convexitatea anterior sau în formă de S italic privit din faţă (1 caz), în treaptă din profil, reflectând modificările articulare. Saltul articular era net (3 cazuri). Într-un caz am întâlnit prezenţa unei subluxaţii, condilul trecând sub menisc într-o mişcare seacă şi foarte rapidă, caracteristică, însoţită de un cracment net. Tabelul III prezintă o sinteză a semnelor clinice articulare depistate în timpul examenului.

În urma examenului ocluziei am constat că aceasta este afectată prin modificarea atât a parametrilor ocluziei statice cât şi ai ocluziei dinamice.

Realizarea ocluzogramei ne-a permis punerea în evidenţă a contactelor premature deflective sau nedeflective, care interferează traiectoria de închidere în IM şi RC. Aceste contacte deflective determină alunecarea mandibulei în poziţii forţate cu repercusiuni asupra ocluziei statice. Din cauza deplasărilor deflective ale mandibulei liniile mediane ale celor două arcade nu mai coincid, devierea mandibulei fiind uneori însemnată. Punctele de contact prematur la nivelul dinţilor frontali limitează sau deviază mişcarea de protruzie, împiedicând contactul echilibrat al întregului grup frontal, ducând la supraîncărcarea dinţilor ce realizează contactul. Interferenţele apărute în mişcarea de retruzie le-am înregistrat pe pantele de alunecare opuse celor care provoacă interferenţe le de protruzie.

TABELUL II
Semne clinice articulare

Nr.crt	Nume	Excursii condiliene	Excursii condiliene	Excursii condiliene	Durere articulară	Cracment	Laterodeviaţie statică	Salt articular unilateral	Subluxaţie	Diagnostic
1	B.R.	-	-	Da	Da	-	Da	-	-	Disfuncţie articulară
2	M.G.	Da	-	Da	-	-	Da	Da	-	-- II --
3	B.S.	Da	-	Da	Da	-	Da	-	-	-- II --
4	A.D.	Da	-	Da	-	-	Da	Da	-	-- II --
5	R.E.	Da	-	Da	Da	Da	Da	-	-	-- II --
6	C.V.	-	-	Da	-	Da	Da	Da	Da	-- II --
7	M.A.	Da	-	Da	-	Da	Da	-	-	-- II --
8	S.O.	Da	-	Da	-	-	Da	-	-	-- II --

TABELUL III
Semne clinice articulare (sinteză)

Semne articulare	Nr. bolnavi
Durere	3
Cracment	3
Salt articular - unilateral - bilateral	3 -
Devierea mandibulei	8
Subluxaţii	1

Mişcările de lateralitate au arătat o inegalitate a traiectoriilor, prin blocarea mişcării datorită interferenţelor sau prin devierea mişcării datorită pantelor de ghidaj modificate ca orientare şi amplitudine.

Privind în plan frontal, la deschidere am observat o mişcare laterală de partea lezată, apoi, după un cracment, un retur imediat pe linia mediană; la fel este la închidere, dar cracmentul are loc aproape de centrare.

Sintetizând toate aspectele ocluzale observate la pacienţii examinaţi de noi în cadrul acestui studiu putem trage următoarele concluzii grupate în tabelul IV.

La examenul tomografic nu am găsit neregularităţi, uzuri sau modificări ale densităţii osoase la nivelul condililor şi al cavităţii glenoide, dar am observat interliniul articular pensat spre anterior de partea cu laterodeviaţie sau spre posterior când predomină contracţia retropulsorilor.

În cazul cu subluxaţie condilul era deplasat în sus şi spre posterior în poziţia de gură închisă (meniscul este glisat spre anterior), iar spaţiul articular anterior era mult mai mare ca cel superior şi cel posterior.

În cazurile care prezentau cracmente, spaţiul articular era redus posterior şi/sau superior în repaus. În mişcările de deschidere, spaţiul creşte până când condilul se repoziţionează sub menisc. După aceasta spaţiul redevine normal şi condilul îşi continuă mişcarea de translaţie spre anterior.

Rezultatele măsurătorilor în cadrul bilanţului Rickets-Burlui, efectuate după trasarea principalelor repere articulare, argumentează existenţa asimetriilor între rapoartele articulare în toate cazurile, conform datelor din tabelul V.

TABELUL IV
Semne şi simptome ocluzale

Nr.	Nume	Vârstă	Semne şi simptome ocluzale
1	B.R.	24 ani	Interferenţa ghidajului anterior, disfuncţie ocluzală
2	M.G.	22 ani	Ocluzie adânca de cauză scheletată, incongruenţă dento-alveolară prin înghesuire la nivelul grupului frontal, disfuncţie ocluzală
3	B.S.	26 ani	Bruxism nocturn excentric, subluxaţii, edentaţie redusă cl. a III-a, disfuncţie ocluzală
4	A.D.	23 ani	Angrenaj invers, blocaj ocluzal, disfuncţie ocluzală
5	R.E.	24 ani	Tratamente odontale prin obturaţii incorecte, interferenţe, laterodeviaţie dreaptă, disfuncţie ocluzală
6	C.V.	25 ani	Malocluzie, inocluzie sagitală, disfuncţie ocluzală
7	M.A.	24 ani	Bruxism, laterodeviaţie stângă, disfuncţie ocluzală
8	S.O.	23 ani	Modificarea ghidajului anterior, disfunctie ocluzală

TABELUL V

Bilanţul Ricketts-Burlui

	A		S₁		S₂		P₁		P₂		P₃		α		H₁		H₂		H₁+H₂	
	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S
BR	2	1,5	2	2	1	2	1,5	2	8	8	21	17	50	38	6	3	5	3	11	6
MG	1,5	1,4	0,5	1,2	3	2	2	1,5	10	8	20	16	31	35	1,7	1,2	2,2	3	3,9	4.2
BS	1,5	2,5	1	1,5	1,5	2	2,5	2,7	6,5	6,5	13	18	38	40	3	5	2	3	5	8
AD	1,6	1,5	1,4	1,5	2	1,5	2,3	2	8	9	17	20	48	50	2,5	3	3	2,5	6	7
RE	1,4	2,4	1,5	2	1	2	1,4	2	8	10	15	19	32	36	3	5	3	5	6	10
CV	1,5	2	1,2	2	1	1,5	2	2,4	6,5	8	16	18	36	40	4	4	2,4	3	5	9
MA	2,3	2	2	0,9	3	2,5	2	1,5	10	8	20	18	48	42	6	4	5	4	10	8
SO	1,5	1,6	1	1,2	1,8	3	1,8	2	7	7	16	17	46	48	4	5	2	3	6,5	7

Explorarea prin computer-tomografie ne-a permis punerea în evidenţă a poziţiilor asimetrice ale condililor în raport cu baza craniului, asimetria axelor condiliene, morfologia elementelor articulare, absenţa anomaliilor asociate ale ţesuturilor moi şi dimensiunea condililor. Măsurarea spaţiului cuprins între baza craniului şi condili în poziţia gură deschisă/închisă au arătat o discretă diferenţă dreapta-stânga (tabelele VI-VII).

Nu am constat distrucţii osoase de suprafaţă (eroziuni, modificări de pante articulare). De asemenea nu am observat diferenţe între dimensiunile condililor (dreapta-stânga) la acelaşi pacient.

DISCUŢII

Procentele care indică mărirea amplitudinii excursiilor condiliene pe partea dreaptă sau stângă sunt sensibil egale (sunt raportate la numărul de bolnavi cu amplitudine inegală dreapta-stânga a excursiilor condiliene), ceea ce demonstrează că nu există o specificitate privind modificarea unei articulaţii sau a celeilalte. Disfuncţia la nivelul unei articulaţii poate determina afectarea şi a celeilalte articulaţii.

Importanţa cracmentelor şi a saltului condilian depinde de grosimea marginii posterioare a meniscului. Dacă aceasta este groasă, cracmentul şi saltul sunt nete, dacă este erodată sunt atenuate.

Durerea la nivelul zonei retromeniscale se datorează faptului că are loc comprimarea ţesuturilor retromeniscale, bogat inervate, prin deplasarea condililor spre posterior. Uneori apare durerea când pacientul este în IM, deoarece pantele meziale ale dinţilor cuspidaţi inferiori glisează pe pantele distale ale dinţilor superior, aducând condilii într-o poziţie mai posterioară.

Când IM se efectuează în afara triunghiului de toleranţă ocluzală Mario Spirghi indică existenţa unei malocluzii, malrelaţii sau coexistenţa ambelor situaţii clinice.

TABELUL VI

Secţiuni axiale – măsurarea spaţiului dintre cele două suprafeţe articulare

Nume	Gură închisă		Gură deschisă	
	Dreapta	Stânga	Dreapta	Stânga
1. B.R.	0,4mm	0,5mm	1,6mm	1,7mm
2. M.G.	0,2mm	0,3mm	1,4mm	1,5mm
3. B.S.	0,3mm	0,3mm	1,7mm	1,7mm
4. A.D.	0,4mm	0,4mm	1,8mm	1,7mm
5. R.E.	0,3mm	0,2mm	1,5mm	1,4mm
6. C.V.	0,4mm	0,3mm	1,6mm	1,6mm
7. M.A.	0,3mm	0,3mm	1,5mm	1,6mm
8. S.O.	0,5mm	0,4mm	1,6mm	1,5mm

TABELUL VII

Secţiuni coronale – măsurarea spaţiului dintre cele două suprafeţe articulare

Nume	Deschiderea maximă a gurii	Gură deschisă	
		Dreapta	Stânga
1. B.R.	49 mm	0,2mm	0.3mm
2. M.G.	41 mm	0,4mm	0,5mm
3. B.S.	47 mm	0,3mm	0,4mm
4. A.D.	53 mm	0,3mm	0.3mm
5. R.E.	46 mm	0,4mm	0.3mm
6. C.V.	48 mm	0,5mm	0,5mm
7. M.A.	45 mm	0,5mm	0,4mm
8.S.O.	48 mm	0,4mm	0,4mm

Contacte premature determină apariţia suprafeţelor de abrazie de diferite grade. Interferenţele apărute în mişcarea de retruzie au un potenţial patogen mare prin faptul că durata contactelor de ocluzie şi intensitatea forţei sunt ridicate în timpul deglutiţiei. Interferenţele apărute pe partea de balans sunt mult mai nocive decât cele de pe partea activă.

La examenul radiologic se observă că leziunile patologice structurale ale condililor mandibulari sunt adesea localizate în zona polului lateral al condilului. Aceasta este în corelaţie cu un maxim de forţă funcţională provocată de mişcările excentrice ale mandibulei. Repetiţia permanentă stereotipă a acestor mişcări excentrice, adesea cu contacte dentare în zona anterioară, în sensul modelului funcţional habitual, conduce progresiv spre o hiperfuncţie la nivelul pterigoidianului extern. Explorarea CT ne-a arătat că hiperfuncţia în special a acestui muşchi se traduce printr-o creştere a unghiului condilian orizontal, măsurat între axul longitudinal al condilului şi planul frontal.

Conformaţia anatomo-funcţională a ATM nu poate fi considerată constantă, ea diferă de la o persoană la alta, iar la aceeaşi persoană pot apare diferenţe stânga-dreapta.

Examenul radiologic static este insuficient pentru descrierea funcţiei articulaţiei, fiind nevoie de un studiu în dinamică. Analiza mişcărilor condililor este folositoare în evaluarea stării meniscului, deoarece ele sunt strâns legate. Reconstrucţiile sagitale cu gura deschisă permit evidenţierea deplasărilor condililor, dar reconstrucţiile părţilor anatomice mici dau o imagine compactă.

Examinarea radiologică are o mare valoare pentru detectarea modificărilor componentelor osoase şi a ţesuturilor moi a ATM. Tomografile sagitale şi coronale sunt considerate mai concludente decât alte tehnici convenţionale (panoramică, transcraniană) pentru diagnosticul modificărilor structurale. Tomografia în plan coronal dă informaţii despre polul medial şi lateral al condilului, mai puţin vizibil în plan sagital.

CT-ul poate fi o şi mai bună alternativă în analiza modificărilor structurii osoase, din cauza abilităţii de a arăta structurile în mai multe planurile. Scanarea coronală este bună pentru evaluarea integrităţii acoperişului cavităţii glenoide. Scanarea axială cu creşteri de 1mm este folositoare când pacienţii nu pot fi poziţionaţi corect pentru scanarea sagitală şi coronală, imaginile sagitale şi coronale fiind apoi obţinute prin prelucrarea achiziţiilor originale.

Când meniscul este normal, deci poziţionat superior faţă de condil, este relativ dificil de vizualizat. Imposibilitatea de a vedea meniscul anterior de condil şi inferior de tubercul este interpretată ca un diagnostic al poziţiei normale a meniscului. CT-ul cu gura deschisă maxim produce cele mai bune imagini ale meniscului; totuşi imaginile cu gura deschisă nu sunt concludente pentru a pune diagnosticul în deplasările cu reducere ale meniscului.

Când meniscul este deplasat anterior apare ca o masă mică înalt-atenuată anterior de condil, inferior de tubercul şi cu masa grăsoasă a pterigoidianului lateral slab-atenuată. Configuraţia meniscului tipic nu poate fi determinată pe CT, deoarece separarea ţesuturilor moi nu este suficientă pentru acest scop. Descrierea meniscului depinde de densitatea şi mărimea acestuia: dacă este mic şi subţire, nu este identificat, ducând la o incidenţă crescută a diagnosticelor fals-negative.

Totuşi nici computer-tomografia, nici tomografia convenţională nu sunt destul de sensibile pentru a separa eroziunile cu menisc intact de cele fără. CT-ul este mai bun ca tomografia pentru că rezoluţia spaţială este mai bună, iradierea este mai scăzută şi există posibilitatea reconstrucţiilor 2D şi 3D.

În sindromul disfuncţional al sistemului stomatognat elementele sistemice sunt afectate în grade variate, predominanţa unor modificări dictând forma clinică. Afectarea ocluzală este extrem de diferită de la un caz la altul, fiind primară sau secundară, cu implicaţii asupra ocluziei statice şi dinamice. Modificările ocluzale se reflectă în apariţia tulburărilor articulare, neexistând însă o relaţie întotdeauna direct proporţională între ele (fenomene ocluzale considerate ca având o importanţă mai mică pot avea un răsunet articular important). Tulburările dinamicii articulare pot determina la rândul lor, prin modificarea tiparelor de dinamică mandibulară, apariţia unor perturbări la nivel ocluzal (contacte premature, abrazii patologice).

CONCLUZII

O importanţă deosebită pentru declanşarea şi evoluţia sindromul disfuncţional al sistemului stomatognat o au factorii intrasistemici, între care ocluzia şi articulaţiile temporo-mandibulare.

Varietatea elementelor relaţiei de ocluzie modificate prin factori direcţi, dar şi indirecţi, a avut drept consecinţă perturbarea echilibrului şi armoniei între cele două arcade dento-alveolare, atât static cât şi dinamic.

Tulburarea elementelor relaţiei de ocluzie în cadrul disfuncţiilor ocluzale reprezintă doar o etapă clinică în sindromul disfuncţional al sistemului stomatognat, dominând tabloul clinic, antrenând ulterior şi disfuncţionalizând şi alte elemente sistemice, precum ATM, şi corelându-se cu acestea.

Formele clinice cu disfuncţii articulare le-am întâlnit însoţite şi de modificarea altor elemente sistemice, în special ocluzale, dominând în anumite faze tabloul clinic al sindromului disfuncţional al sistemului stomatognat.

Disfuncţia articulară de diferite grade, diagnosticată clinic şi confirmată paraclinic, a putut fi corelată cu modificările ocluzale mai importante (modificări ale ghidajului anterior, laterodeviaţie statică şi dinamică, abrazie accentuată, incongruenţă, ocluzie adâncă).

Studiul evoluţiei afecţiunilor sistemice a confirmat faptul că modificările rapoartelor articulare, având ca rezultat modificarea traiectoriilor condiliene şi apariţia de noi tipare de dinamică mandibulară, a influenţat evoluţia disfuncţiei ocluzale.

Corelaţiile între modificările ocluzale şi articulare în cadrul sindromului disfuncţional al sistemului stomatogant rezultă din caracterul integrant al acestuia.

BIBLIOGRAFIE

1. Burlui V., Morăraşu C., *Gnatologie*, Ed. Apollonia, Iaşi, 2000.
2. Ciancaglini R., Gherlone E.F., Radaelli G., Association between Loss of Occlusal Support and Symptoms of Funtional Disturbances of the Masticatory System, *J Oral Rehab*, 1999, 26, 3, 2248-2253.
3. Fernandez-Sanroman J., Gomez-Gonzalez J.M., del-Hoyo J.A., Relationship between Condylar Position, Dentofacial Deformity and Temporomandibular Joint Dysfunction: an MRI and CT Prospective Study, *J Cranio-maxillo-facial Surg*, 1998, 26, 1, 35-42.
4. Leader J.K., Boston J.R.,Rudy T.E., Greco C.M., Zaki H.S., The Influence of Mandibular Movements on Joint Sounds in Patients with TMD, *J Prosthet Dent*, 1999, 81, 2, 186-195.
5. Martin-Durneuil N., Chiras J., *Imagerie maxillo-faciale*, Ed. Flammarion, Paris, 1997, 245-274.

NOUTATE

ERUPŢIA BULOASĂ ASOCIATĂ SCABIEI: EVIDENŢIEREA INDUCERII DE CĂTRE SCABIE A PEMFIGUSULUI BULOS ADEVĂRAT

Un studiu efectuat la un spital din Japonia a arătat că unii pacienţi cu scabie au dezvoltat bule concomitent sau imediat după apariţia leziunilor de scabie. Studii de imunofluorescenţă au indicat depozite de imunoglobuline la nivelul membranei bazale în zona cu leziuni buloase dar rămâne neclar modul în care aceşti anticorpi sunt direcţionaţi către antigenul pemfigoidului bulos. Cu ajutorul unor alte analize de laborator s-a demonstrat că doi dintre aceşti pacienţi cu scabie aveau anticorpi circulanţi anti-BP180 şi/sau BP230. Astfel pentru prima dată s-a raportat posibilitatea ca cel puţin o parte din leziunile buloase dezvoltate în scabie să fie leziuni adevărate de pemfigoid bulos. (Konishi N., Suzuki K., Tokura Y., Hashimoto T., Takigawa M., *Acta Derm Venerol*, 2000, 80 (4), 281-283)

Lelia Tocan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

SUPRAPROTEZAREA - SOLUŢIE DE TRATAMENT ÎN EDENTAŢIILE SUBTOTALE

Monica Tatarciuc, Maria Ursache, Irina Grădinaru
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Departamentul de Reabilitare Orală Complexă

OVERLAY PROSTHETIC SOLUTION IN SUBTOTAL EDENTATION TREATMENT (Abstract): The preservation of the natural dental roots represents a big advantage for the overdenture prosthetic appliances. The realization of an overdenture needs a perfect correlation of all the clinical and technological factors, in all the prosthetics steps. Another important aspect is represented by the possibility of a correct treatment of the remaining roots. The remaining roots will be correctly endodontically treated. The root section will be prepared with two inclines bucally and orally located. A metallic cup will cover the root section. On the inner surface of the overdenture the dental technician will realize specific preparations corresponding to this cups. This kind of prosthetic treatment is indicated only for patients with a very good oral hygiene and a good general health. **Key words:** ENDODONTICALLY TREATED ROOTS, OVERDENTURE, OVERLAY

În contextul achiziţiilor tehnico-ştiinţifice contemporane, conceperea şi realizarea aparatelor gnatoprotetice sunt subordonate principiilor medicale, punându-se accent deosebit pe principiul homeostazic care vizează aspectul conservativ morfologic şi funcţional. Principiul biologic, conservator de păstrare a dinţilor restanţi s-a extins foarte mult datorită creerii de noi materiale şi tehnici în terapia endodontică, plecându-se şi de la principiul că odontonul constituie elementul de bază în menţinerea stării de sănătate a aparatului dentar maxilar (1).

Aceste realizări teoretice şi tehnologice explică şi larga utilizare pe care a căpătat-o protezarea overlay sau supraprotezarea.

SCOPUL LUCRĂRII

Multe din problemele asociate protezării totale la pacienţii cu un grad marcat al resorbţiei şi atrofiei osoase mandibulare pot fi rezolvate prin utilizarea protezării overlay ca metodă ce reduce ritmul atrofiei osoase. În acest sens se va urmări conservarea rădăcinilor dinţilor restanţi pe arcadă.

MATERIAL ŞI METODĂ

Conceperea unei proteze overlay necesită o corelare atentă a tuturor factorilor, în cadrul tuturor etapelor de tratament, ţinând seama de faptul că starea osului alveolar este dependentă de statusul de sănătate parodontală al rădăcinilor menţinute pe arcadă. O proteză realizată fără o astfel de fundamentare va împiedica îmbunătăţirea stabilităţii, a retenţiei şi eficienţei, devenind un factor de iatrogenie.

Colaborarea pacientului este esenţială pentru succesul tratamentului, deoarece în absenţa unei fizioterapii orale adecvate, fără procedee corecte de terapie parodontală, vizând îndepărtarea plăcii, stimulare parodontală şi prezenţă regulată pentru dispensarizare, tratamentul se va solda cu un eşec (2).

Există câteva avantaje care caracterizează acest tip de tratament:

- aparatul gnatoprotetic este mai stabil datorită ariei suport mărite;
- prezenţa patului osos din jurul rădăcinilor măreşte stabilitatea şi retenţia;
- masticaţia este mai eficientă datorită capacităţii senzitive crescute a proprioceptorilor, legate de existenţa rădăcinilor;
- din punct de vedere psihologic pacientul suportă mai uşor ideea protezării, ajutat de faptul că pe arcadă persistă încă o parte din dinţii naturali.

Dezavantajele sunt legate de colaborarea care va exista din partea pacientului, de atenţia pe care acesta o va acorda gradului de igienă şi de prezentarea la controalele periodice din cadrul dispensarizării.

Indicarea acestui tip de protezare presupune existenţa pe arcada mandibulară a cel puţin doi dinţi, câte unul pe fiecare hemiarcadă. Aceştia trebuie să prezinte un suport muco-osos cu indici clinico-biologici favorabili, iar canalele radiculare să permită tratamentul endodontic corect.

O supraprotezare care va fi realizată respectând aceste indicaţii la un pacient la care colaborarea este pozitivă va fi soldată cu succes terapeutic.

Nu se va indica acest tip de protezare la pacienţii a căror stare fizică şi psihică nu le permite menţinerea unei igiene corespunzătoare a cavităţii orale şi a protezei. De asemenea, este contraindicată supraprotezarea în cazul în care suprafaţa mucoasei gingivale de la nivelul dinţilor restanţi este mult redusă sau în cazul în care nu poate fi menţinută starea de sănătate a acestei mucoase (3).

ATITUDINEA TERAPEUTICĂ FAŢĂ DE DINŢII RESTANŢI

Dinţii restanţi de pe arcada mandibulară prezintă avantajul creşterii receptării proprioceptive în actul masticator, ei putând fi utilizaţi ca suport pentru elementele de ancoraj, metodă care va determina o îmbunătăţire a retenţiei şi stabilităţii protezelor totale.

Tratamentul endodontic poate fi folosit cu încredere atât la dinţii frontali cât şi la cei laterali, atunci când canalele radiculare au fost preparate corect şi obturate ermetic, riscul eşecului dispărând. Incidenţa fracturării rădăcinii poate fi redusă prin scăderea înălţimii coroanei şi înlocuirea cu o capă metalică. Raportul coroană-rădăcină va fi schimbat în favoarea rădăcinii, prin reducerea înălţimii coroanei şi, ca urmare, se va asigura o transmitere preponderentă a forţelor masticatorii în axul dintelui cu scăderea procentului forţelor paraxiale. În acest fel se vor crea premizele apoziţiei osoase în cadrul echilibrului apoziţie-resorbţie (6).

I. Faza endodontică

Ideal este ca debridarea şi sterilizarea adecvată a canalului radicular să se realizeze cu iritarea minimă a ţesuturilor periapicale.

II. Prepararea rădăcinii în scopul aplicării unui element de retenţie intraradicular metalic

În condiţii ideale, coroana va fi redusă la aproximativ 1,5 mm deasupra inserţiei epiteliale. Suprafaţa de secţiune va prezenta doi versanţi. Unghiurile acestor versanţi trebuie să fie cât mai obtuze (fig.1).

Trebuie realizată o adaptare a marginii gingivale libere pentru a asigura un spaţiu

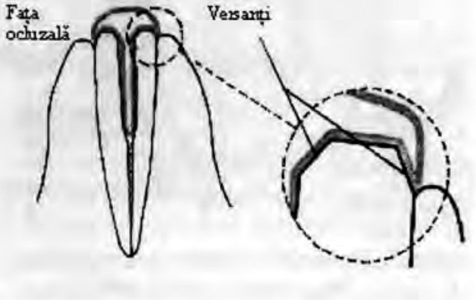


Fig.1. Tehnica preparării substructurii organice

crevicular minim, mai ales în cazurile în care adâncimea acestuia a fost mărită.

Dispozitivul radicular de ancoraj, realizat prin turnare după amprentarea canalului radicular, va trebui să aibă o lungime corespunzătoare cu lungimea canalului radicular preparat, cu suprafeţele laterale prelucrate până la obţinerea unei suprafeţe netede, perfect adaptate morfologiei endodontice (5).

Ideal ar fi ca locul de unire dintre dispozitivul radicular şi capa metalică ce reface porţiunea coronară să se realizeze sub marginea liberă a parodonţiului marginal (fig.2).

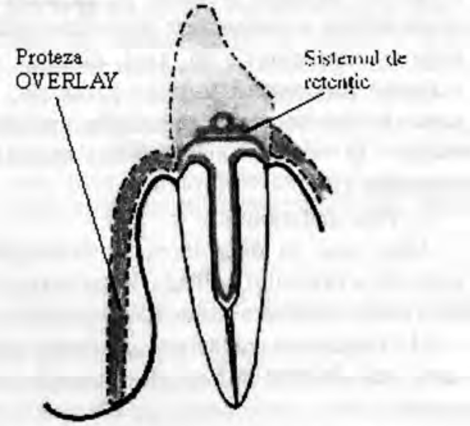


Fig.2. Tehnica preparării substructurii organice utilizând sisteme de retenţie

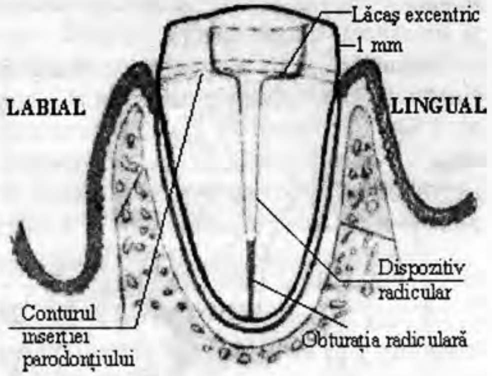


Fig.3. Prepararea substructurii organice şi turnarea capei radiculare

Pentru realizarea acestor dispozitive corono-radiculare se folosesc aliaje metalice dure, relativ ductile. Cantitatea de energie necesară pentru ale deforma şi rupe trebuie să fie mare, stressul deosebit determinând mai curând deformarea decât ruperea acestora (fig.3).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Este frecvent întâlnită situaţia în care singurii dinţi restanţi pe arcada mandibulară sunt caninii şi/sau incisivii, a căror indicaţie de extracţie ar conduce la edentaţia totală.

Retenţia, stabilitatea şi suportul pentru aparatul gnatoprotetic pot fi îmbunătăţite prin menţinerea rădăcinilor caninilor parcurgând algoritmul prezentat.

Un caz tipic, N.C., în vârstă de 68 ani, în care caninii maxilari, 13 şi 23, rămân pe arcadă este prezentat în figurile 4, 5. Stabilitatea aparatului gnatoprotetic este optimizată de prezenţa celor două dispozitive de ancoraj metalic din zona anterioară.

Menţinerea acestor dinţi va contribui la o mai bună stabilitate a protezei şi va încetini ritmul atrofiei osoase asigurând, totodată, o acomodare şi acceptare mai uşoară la aparatul gnatoprotetic amovibil (4).

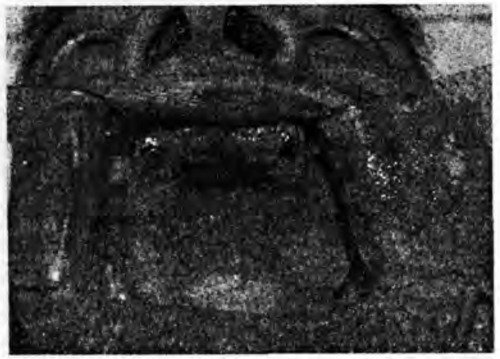


Fig.4. Cazul clinic N.C., 68 ani - imaginea câmpului protetic

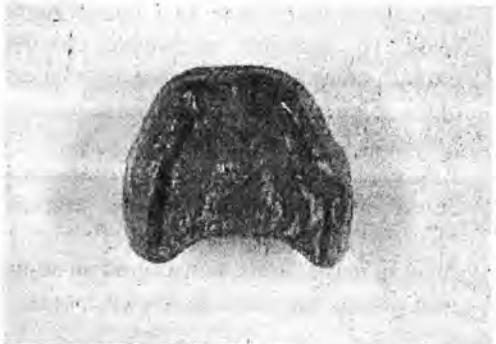


Fig.5. Cazul N.C. - proteza overlay

O altă situaţie clinică este prezentată în figurile 6, 7. Pacientul A.V., în vârstă de 67 ani prezenta persistenţa pe arcada inferioară a dinţilor 34, 33, 42. Dintele 34, cu o leziune carioasă întinsă în suprafaţă şi în profunzime, a fost tratat endodontic conform tehnicii descrise anterior şi a fost acoperit cu o capă metalică, după care a fost realizată protezarea overlay.

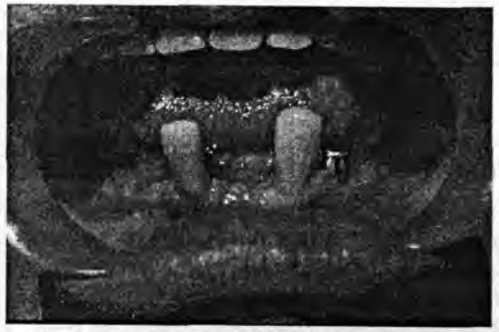


Fig.6. Cazul clinic A.V., 67 ani - imaginea câmpului protetic

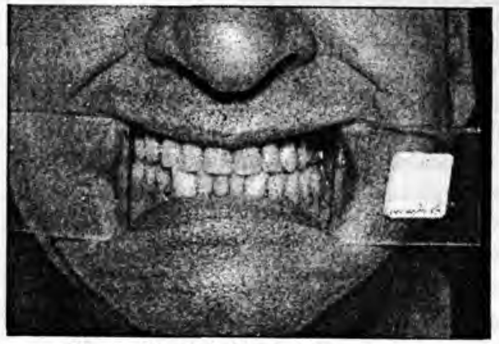


Fig.7. Cazul A.V. - proteza overlay

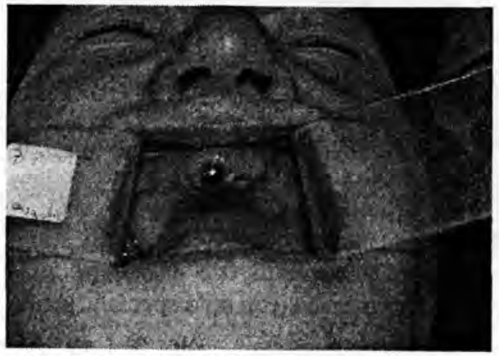


Fig.8. Cazul clinic M.C., 63 ani - imaginea câmpului protetic

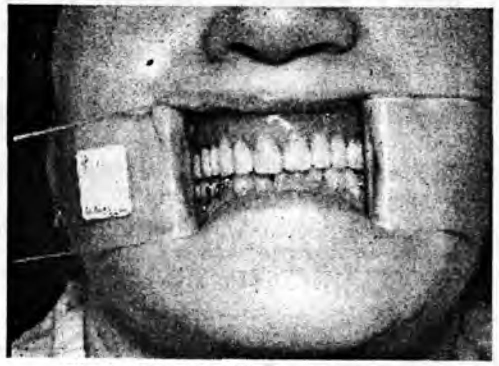


Fig.9. Cazul M.C. - proteza overlay

În figurile 8, 9 ilustrăm cazul clinic al pacientei M.C., în vârstă de 63 ani, care prezenta pe arcada maxilară dinţii 11, 16 cu distrucţie coronară întinsă. Aceştia au fost corect trataţi şi obturaţi endodontic, după care s-au aplicat capele metalice turnate. Realizarea aparatelor gnatoprotetice s-a făcut cu respectarea algoritmului clinico-tehnologic specific.

CONCLUZII

1. Experienţa clinică demonstrează faptul că utilizarea supraprotezării nu anulează necesitatea valorificării tuturor factorilor naturali de menţinere şi stabilizare a aparatelor gnatoprotetice.
2. Supraprotezele sunt indicate mai ales ca soluţie terapeutică în edentaţiile întinse sau subtotale mandibulare întrucât, de cele mai multe ori, morfologia câmpului

protetic la acest nivel este nefavorabilă protezării.

3. Menţinerea pe arcadă a dinţilor atenuează fenomenele de resorbţie şi atrofie osoasă
4. Creşterea stării de confort psihologic a pacientului datorită temporizării extracţiei ultimilor dinţi restanţi pe arcadă.
5. Reuşita supraprotezării impune conştientizarea pacientului faţă de soluţia terapeutică aleasă şi, în mod special, faţă de necesitatea menţinerii unei igiene riguroase, o îngrijire necorespunzătoare putând compromite rezultatele clinice obţinute cu cele mai meticuloase tehnici protetice.
6. Existenţa proprioceptorilor parodontali de la nivelul dinţilor restanţi asigură recuperarea mai rapidă şi mai eficientă a funcţiei masticatorii, constituind un adjuvant pentru adaptarea biologică rapidă.

BIBLIOGRAFIE

1. Burlui V., Morăraşu C., *Gnatologie*, Ed. Apollonia, Iaşi, 2000.
2. Ettinger R.L., Jakobsen J., Caries, A problem in an overdenture population, *Community Dent Oral Epidemiol*, 1990, 18, 42-45.
3. Hutton J.E., Hearth M.R., Chai J.Y., Factors related to success and failure rates in overdentures supported implants, *Int J Oral Maxillofac Impl*, 1995, 10, 33-42.
4. Miller V., Ursache M., *Gerontostomatologie clinică*, Ed. Apollonia, Iaşi, 1999.
5. Stadoleanu C., Burlui V., *Etape clinico-tehnologice în tratamentul edentaţiei parţiale întinse*, Ed. Apollonia, Iaşi, 2000, 206-214.
6. Ursache M., Purdu A., Burlui V., *Semiologie Stomatologică*, Ed. Apollonia, Iaşi, 1997.

NOUTATE

LACTOFERINA -FACTOR DE PROTECŢIE FAŢA DE VIRUSUL HEPATITEI C

Autorii au constatat că lactoferina bovină (LFb), o glicoproteină din lapte cu rol în transportul fierului, poate preveni riscul pătrunderii virusului hepatitei C (VHC) în hepatocitele umane PH5CH8, obţinute ca linii celulare. Autorii demonstrează că activitatea anti-VHC a lactoferinei bovine s-a datorat interacţiunii dintre LFb şi VHC. Studiul descrie activitatea anti-VHC a LFb şi mecanismul de acţiune. Lactoferina bovină inhibă pătrunderea virusului în hepatocite prin interacţiune directă cu VHC imediat după amestecul LFb cu inoculul VHC. Activitatea anti-virală a LFb este neutralizată prin încălzirea la 65°C, iar alte proteine ale laptelui (mucine, betalactoglobulina şi cazeina) nu previn infecţia VHC, ceea ce sugerează o modalitate specifică de acţiune a LFb. Studiul confirmă că prevenţia infecţiei VHC cu ajutorul LFb este un fenomen general, toate cele 5 inoculum-uri VHC examinate fiind inactivate. LFb a inhibat VHC şi pe alte linii celulare umane, cunoscute ca susceptibile pentru infecţia cu VHC. În plus, şi infecţia cu virusul hepatitei G (VHG), înrudit cu VHC, este preventibilă prin LFb. În concluzie, lactoferina este o glicoproteină naturală care protejează hepatocitele şi limfocitele faţă de infecţia cu VHC prin neutralizarea virusului. (Ikeda M., Nozaki A., Sugiyama K. et al., Characterization of antiviral activity of lactoferrin against hepatitis C virus infection in human cultured cells, *Virus Research*, 2000, 66(1), 51-63)

Mihaela Grigoriu-Merchez

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

INFLUENŢA LICHIDELOR MAGNETICE ASUPRA UNOR SPECII DE PLANTE DE INTERES FARMACEUTIC

Angela Pavel[*], Al. Vlahovici [**], Mihaela Trifan [**], I. I. Bâra[***], Dorina Creangă[**]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi
[*]Facultatea de Bioinginerie Medicală
Universitatea „Al.I.Cuza" Iaşi
[**]Facultatea de Fizică
[***]Facultatea de Biologie

MAGNETIC LIQUID INFLUENCE UPON SOME PLANT SPECIES OF PHARMACEUTICAL INTEREST (Abstract): It was accomplished a study on the influence of a petroleum magnetic liquid upon two plant species of pharmaceutical interest: *Papaver somniferum* L. and *Chelidonium majus* L. Experimental observation aimed: callus accumulation, seed germination, mitotic index and fluorescence of the photosynthesis pigments. The plant samples were taken from *in vitro* cultures obtained from different explant types while the magnetic liquid was added in the culture media in low concentrations (ml/l). The germination test showed a positive influence of the magnetic liquid, the cell division test revealed an increased mitotic index, callus accumulation rate is enhanced while the fluorescence spectra showed maxima shift for the samples in comparison to the controls. **Key words**: MAGNETIC LIQUID, CALLUS ACCUMULATION, MITOTIC INDEX, SEED GERMINATION, FLUORESCENCE SPECTRA

Datorită conţinutului lor de principii active, speciile de plante studiate: rostopasca (*Chelidonium majus* L.) şi macul (*Papaver somniferum* L.) sunt utilizate atât în terapia tradiţională cât şi în industria farmaceutică. *Chelidonium majus* conţine un număr de 21 de alcaloizi, îndeosebi isoquinolinici (în rădăcini 0,2-1,4% iar în partea aeriană a plantei 0,01-0,6%) dintre care coptisina este principalul, iar sanguinaria, berberina, chelidonina, cheleritrina, stilopina etc., au fost detectate ca alcaloizi secundari împreună cu magnoflorina. Sunt substanţe utilizate pentru proprietăţile lor citotoxice, antivirale, antiinflamatorii şi chiar antitumorale. La *Papaver somniferum* au fost identificaţi patruzeci de alcaloizi, dintre cei cu structuri de tip benzil isoquinolinic remarcându-se papaverina - folosită în medicină ca relaxant muscular) iar dintre cei morfinici mai cunoscuţi fiind tebaina, codeina şi morfina utilizate ca analgezice. În scopul creşterii concentraţiilor de substanţe de interes farmaceutic din componenţa ţesuturilor vegetale se poate recurge la diferiţi factori chimici sau fizici care pot influenţa capacitatea de sinteză a acestor substanţe. Cercetările din ultimii ani (1, 2, 3, 4) au arătat că între factorii fizici care pot influenţa dezvoltarea organismelor vegetale se includ şi variaţiile cîmpului magnetic local, produse fie de acţiunea unor unde electromagnetice (cîmpuri magnetice variabile), fie de acţiunea unor particule magnetice (cîmpuri magnetice constante) cum sunt cele din compoziţia coloizilor magnetici. În lucrarea de faţă prezentăm rezultatele obţinute prin introducerea unor mici cantităţi de lichid magnetic în mediile de cultură utilizate pentru propagarea *in vitro* a acestor specii de plante.

MATERIAL ŞI METODĂ

Culturile de ţesuturi au fost iniţiate din plantule aparţinând speciilor *C. majus* şi *P. somniferum*, crescute în condiţii sterile, ca şi din explante din mezofilul frunzelor şi din flori provenind de la indivizi din flora spontană de *C. majus*. Mediile de cultură au fost de tipul MS-(Murashige Skoog, (5)) suplimentat cu 1mg/l 2,4-D şi 0,5 mg/l K pentru probele martor şi mediu MS cu aceeaşi balanţă hormonală plus o suplimentare cu lichid magnetic pentru probele test. Lichidul magnetic a fost preparat pe bază de oxizi de fier precipitaţi din reacţii autocatalitice, stabilizaţi cu acid oleic şi imersaţi în hidrocarburi. Concentraţiile de lichid magnetic la litru de mediu de cultură pe care le-am testat au fost: C1=5 microlitri/l, C2=7 microlitri/l, C3=17 microlitri/l şi C4=20 microlitri/l. După sterilizarea mediului de cultură, flacoanele cu lichid magnetic încă nesolidificat au fost menţinute timp de 10 minute într-un câmp magnetic slab (0,05 Tesla) orientat în acelaşi sens cu câmpul magnetic terestru local. Pentru investigaţiile citogenetice s-au realizat preparate microscopice permanente prin metoda squash (6) folosind calus de aproximativ 25 de zile. Pentru studiile spectrale a fost utilizată instalaţia asamblată în Laboratorul de Spectroscopie de la Universitatea „Al. I. Cuza" din Iaşi (fig. 1). Soluţiile pentru studiul fluorescenţei s-au preparat prin mojararea cu sticlă pisată neutralizată chimic a ţesutului vegetal dezvoltat pe mediile de cultură şi prin extracţia pigmenţilor în acetonă.

Cantitatea de ţesut vegetal necesară pentru obţinerea unui extract care să poată fi utilizat la obţinerea spectrelor de fluorescenţă a putut fi totalizată după câteva transferări succesive pe noi medii de cultură. S-a reuşit înregistrarea spectrelor de fluorescenţă (atât în acetonă cât şi în eter etilic) la calusul de *P. somniferum* de la a treia transferare pe mediu de cultură MS. S-a lucrat cu trei probe provenite dintr-un ciclu în care prima fază a fost desfăşurată pe mediu MS cu lichid magnetic în concentraţie C2, iar faza a doua s-a obţinut prin transferul pe mediu MS suplimentat cu lichid magnetic astfel: 7 ml/l (proba 1-P1), 5 ml/l (proba 3-P3), 10 ml/l (proba 4-P4); transferul pe mediu MS standard (fără lichid magnetic) a generat proba 2 (martor).

REZULTATE ŞI DISCUTII

Germinarea seminţelor. Atât la *C. majus* cât şi la *P. somniferum* germinarea seminţelor sterilizate, plasate pe medii MS cu lichid magnetic, s-a derulat practic fără deosebire la probe şi la martor dar plantulele rezultate din germinarea pe medii suplimentate cu lichid magnetic calusează mult mai rapid când sunt transferate pe mediu MS standard (fără lichid magnetic). Calusul obţinut astfel nu diferă de cel normal.

Acumularea biomasei de calus. Pentru *C. majus* atât la explantele provenite din mezofilul frunzelor cât şi la florile întregi utilizate ca inocul s-a obţinut un calus cu aspect morfologic normal (plat, uniform, de culoare cafenie în primul caz şi respectiv moale, uniform, de culoare alb-crem în al doilea caz).

La calusul dezvoltat din mezofilul frunzelor nu s-a observat o influenţă clară a lichidului magnetic prezent în mediile de cultură ale probelor test. În schimb, la calusul dezvoltat din florile inoculate pe medii cu lichide magnetice s-a constatat că acumularea de biomasă este mai rapidă pentru concentraţii mici de lichid magnetic (C1 şi C2), unde calusul a apărut la 3-5 zile după iniţierea culturilor, spre deosebire de martor unde timpul scurs până la apariţie este de circa 8 zile. Concentraţiile mari inhibă acest proces. În tabelul I se poate vedea şi faptul că pe parcursul subcultivărilor valorile greutăţilor medii scad atât din cauza atenuării capacităţii de diviziune mitotică succesivă cât şi a evaporării apei din mediu şi creşterii concentraţiei de săruri (ce capătă un caracter toxic).

TABELUL I

Rata acumulării de biomasă (mg) la *C. majus* în decurs de 50 de zile.

Varianta de experiment	Subcultura 1 (≈10 zile)	Subcultura 2 (≈30 zile)	Subcultura 3 (≈50 zile)
Martor	320	572	560
C1	371	811	622
C2	311	603	539
C3	250	252	248
C4	214	-	-

Pentru *P. somniferum* concentraţiile mici de lichid magnetic (C1 şi C2) au produs o stimulare sensibilă a procesului de dedifereNţiere de muguri somatici, grăbind acest proces cu aproximativ 2 zile; cea mai bună dezvoltare s-a obţinut pentru C1.

Indicele mitotic. Acest parametru al activităţii de multiplicare celulară somatică (definit ca raportul dintre numărul de celule aflate în diviziune şi numărul total de celule) fost evaluat prin observarea unui număr de circa 20.000 de celule din fiecare preparat. În tabelul II sunt redate valorile obţinute pentru concentraţiile mici de lichid magnetic a căror efect nu a fost inhibitor. Se poate observa că la *C. majus* şi concentraţia de 5 mg/l şi cea de 7 mg/l au efect uşor stimulator al activităţii de diviziune celulară la nivelul calusului în timp ce la *P. somniferum* numai cea mai mică dintre aceste concentraţii prezintă efectul de stimulare.

TABELUL II

Indicele mitotic, IM (%), la *C. Majus (C.m.)* şi *P. somniferum (P.s.)*. IM a fost aproximat la valori întregi

Varianta de experiment	Celule în interfază	Celule în diviziune	IM %
P. s., martor	4987	14397	74
P. s., C1	4901	16078	76
P. s., C2	8366	14655	63
C.m., martor	5102	16198	76
C. m., C1	6315	20586	79
C. m., C2	6575	15443	77

Pentru a încerca să formulăm o explicaţie asupra efectelor diferitelor concentraţii de lichid magnetic trebuie să avem în vedere atât contribuţia lor la compoziţia chimică a mediilor de cultură rezultate cât şi, mai ales, contribuţia lor la suplimentarea câmpului magnetic local (terestru). Pentru a discerne între cele două aspecte ar fi nevoie de coloizi pe bază de oxizi de fier care să conţină exact aceleaşi cantităţi de hidrocarburi, acid oleic şi fier dar să nu prezinte proprietăţi magnetice, lucru care este mai dificil de realizat. Astfel că putem presupune că influenţa lichidului magnetic este percepută de celulele vegetale atât prin intermediul componenţilor organici şi anorganici (hidrocarburi, acid gras, fier - compatibili cu metabolismul celular), cât şi prin intermediul câmpului magnetic suplimentar generat (se ştie că organismele vii pot percepe câmpuri magnetice de milioane de ori mai puţin intense decât cel terestru (7)). Concentraţiile de lichid magnetic începând de la care se inhibă dezvoltarea culturilor *in vitro* sunt surse de câmpuri magnetice locale practic de acelaşi ordin de mărime ca şi concentraţiile stimulatoare, astfel că influenţa lor nefavorabilă poate fi pusă mai curând pe seama aportului chimic care devine toxic pentru organismul plantei.

Spectrele de fluorescenţă. Atât pentru extrasele în acetonă cât şi pentru cele în eter etilic spectrele de fluorescenţă au fost trasate sub incidenţa unui fascicul de radiaţii excitatoare cu lungimea de undă de 420 nm. Extrasele de pigmenţi din ţesuturile plantelor superioare reprezintă în principal amestecuri de clorofilă *a*, clorofilă *b*, feofitină şi pigmenţi carotenoizi, concentraţia de clorofilă *a* fiind net superioară clorofilei *b* iar aceasta fiind semnificativ mai mare decât concentraţia pigmenţilor carotenoizi (8). Deoarece cantităţile foarte mici de extrase ce se pot obţine de la calusul format *in vitro* ridică probleme tehnice semnificative relativ la separarea componenţilor din amestec ne-am axat pe înregistrarea fluorescenţei în regiunea lungimilor de undă mari unde prezintă fluorescenţă numai clorofilele *a* şi *b* (fig. 2, (10)).

Benzile de fluorescenţă din domeniul lungimilor de undă mari fiind destul de apropiate pentru clorofila *a* şi pentru clorofila *b*, înregistrările efectuate pe probele noastre prezintă o bandă lărgită rezultată din cele două benzi vecine. Valoarea lungimii de undă din maximul de fluorescenţă din domeniul roşu al spectrului vizibil este redată în tabelul III.

Înregistrarea spectrelor este prezentată în fig. 3 .

TABELUL III

Maximele benzii de fluorescenţă din domeniul roşu al spectrului vizibil

Proba	Solventul	Maxim (nm)
P 1	Eter etilic	673
P 1	Acetonă	679
P2 (martor)	Eter etilic	670
P2 (martor)	Acetonă	674
P 3	Eter etilic	671
P 3	Acetonă	677
P 4	Eter etilic	669
P 4	Acetonă	674

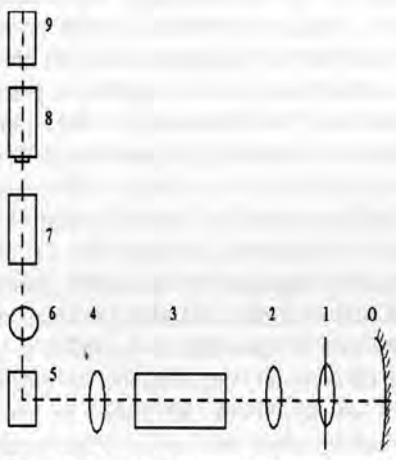


Fig. 1. Dispozitiv pentru înregistrarea fluorescenţei. O-oglindă, 1-lampă de xenon, 2, 4, 6-lentile de focalizare din cuarţ, 3-monocromator de excitare (cu prismă), 5-cuvă cu probă, 7-monocromator de analiză (cu prismă), 8-fotomultiplicator cu sursă de alimentare, 9-amplificator de curent continuu şi înregistrator.

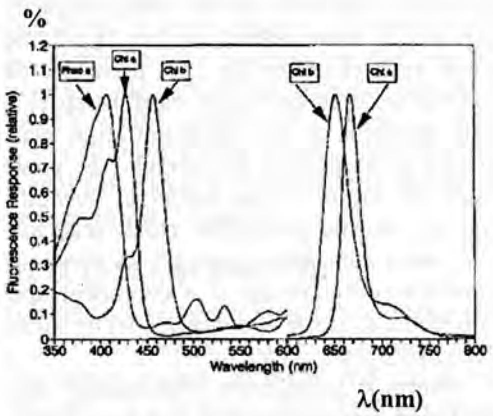


Fig. 2. Spectrele de fluorescenţă ale clorofilei *a* (Chl a), clorofilei *b* (Chl b) şi feofitinei (Pheo a) (10).

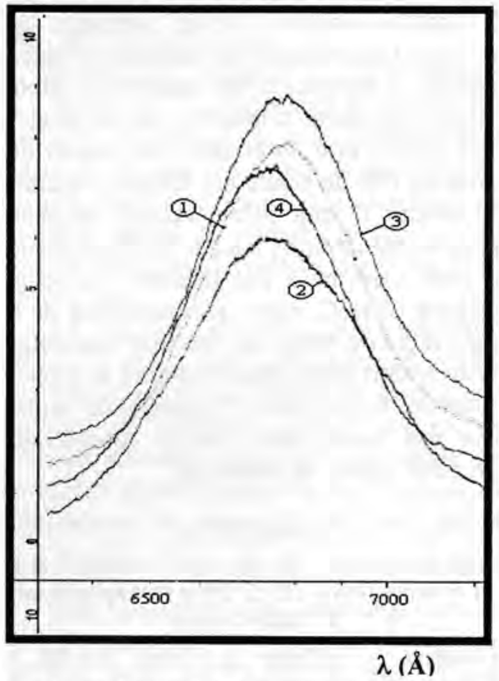


Fig. 3. Spectrele de fluorescenţă în acetonă

Faţă de proba martor, s-a găsit o deplasare spre lungimi de undă mari a maximului benzii de fluorescenţă pentru acetonă la probele P1, P3, în timp ce la P4 valoarea este aceeaşi. În eter etilic situaţia este practic aceeaşi, deplasarea cu 1 nm (cum este cazul la proba P4, pentru care maximul este situat la o valoare mai mică decât la martor) fiind egală cu eroarea de măsură. Cum acetona este un solvent mai polar decât eterul etilic este de aşteptat ca efectul său să fie mai pronunţat. Totuşi faptul că deplasările sunt mici face hazardantă orice corelare cu natura solventului sau a concentraţiei de lichid magnetic. Existenţa tendinţei de deplasare a maximului de fluorescenţă studiat ar putea fi pusă în legătură cu un eventual efect al câmpului magnetic suplimentar, creat de lichidul magnetic, asupra configuraţiei electronilor moleculari din moleculele de clorofilă (electroni care participă la tranziţiile dintre nivelele energetice implicate în emisia fluorescen tă). Creşterea lungimii de undă în maximul de fluorescenţă presupune scăderea distanţei energetice dintre nivelele electronice corespunzătoare tranziţiei, ceea ce ar însemna o stabilizare a nivelului excitat din moleculele de clorofilă.

CONCLUZII

Calusul de *P. somniferum* şi *C. majus*, provenit din plantule dezvoltate din seminţe germinate în prezenţa lichidului magnetic, se acumulează mai rapid decât la martor cu toate că viteza de germinare nu este practic influenţată. Se poate presupune că acest lucru este datorat în principal efectului magnetic al mediului de cultură suplimentat cu lichid magnetic. La *C. majus,* spre deosebire de explantele din mezofilul frunzelor, explantele din flori au calusat mai rapid în prezenţa lichidului magnetic adăugat în concentraţia cea mai mică. La *P.somniferum* diferenţierea mugurilor somatici la plantulele transferate pe medii cu lichid magnetic este stimulată de concentraţiile mici. Tot această concentraţie de lichid magnetic stimulează cel mai evident şi acumularea de biomasă în culturile *in vitro* în primele faze ale ciclului; continuarea cultivării pe medii cu lichide magnetice conduce la un efect inhibitor ce s-ar putea corela mai degrabă cu influenţa compoziţiei chimice a acestor medii. Posibila stabilizare a nivelului electronic excitat care participă la emisia fluorescentă ar fi legată tot de influenţa câmpului magnetic suplimentar generat de lichidul magnetic.

BIBLIOGRAFIE

1. Bitere S.B., Creangă D., Băra I.I., Tufescu F.M., Preliminary Studies concerning the microwaves influence during in vitro ontogenesis of *Papaver pseudo-orientale, Studii şi Cercetări,* Univ Bacău, 1996, 1, 35-40.
2. Butnaru G., *The Frontier: Plant-Magnetic Fluids,* Ed. Mirton, Timişoara, 1996, 22-50.
3. Conley C, *Effects of near-zero Magnetic Fields upon Biological Systems,* Ed. Plenum Press, New York, 1969, 172-201.
4. Cotae C., Călugăru Gh., *Patent Romania,* 75690, 1979.
5. Gamborg O.I., Wetter L.R., *Plant Tissue Culture Methods,* Ed. N.R.C. Sasktoon, Canada, 1975, 119-127.
6. Pavia D., Lampman G., Kriz G., *Introduction to Organic Laboratory Techniques,* Ed. Saunders College Publishing, 1982, Philadelphia, 368-375.
7. Polk Ch., Postow E., *Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields,* 2nd edition, Ed. CRC Press Ltd., Boca Raton, New York, 1996, 35-40.
8. Sala F., Magnetic Fluids Effect upon Growth Processes in Plants, *Proceedings of 8th Int Conf on Magnetic Fluids,* 1998, 445-446.
9. Stirban M., *Procese primare în fotosinteză,* Ed. Dacia, Cluj Napoca, 1981, 29-35.

CAZURI CLINICE

UN CAZ DE METASTAZE CHISTICE HEPATICE

C. Bradea*, Liliana Forţu*, A. Andrei*, Dana Mihăilă*, D. Niculescu*,
C. Daniil, Niculina Florea*****
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
*Clinica I Chirurgie
**Clinica Radiologică
*** Laboratorul de Anatomie Patologică- Spitalul „Sf.Spiridon"

CASE OF CYSTIC METASTASIS OF THE LIVER (Abstract): The report is about a pacient clinic of Iassy from oncologic clinic. He had pain in the right, back and inferior hipocondrium, with iradiation, vomitings, pain less (7 kg in 2 months), weekness. The echography shows three years ago, hepatic cysts (the pacient refused the admited in hospital). Computed tomographic (CT) exam made in jan.1996 shows three cystic hepatic tumors (2 in right and 1 in left lobes). The CT ponction revealed sterile biliohematic liquid. The laparotomy made the sharp diagnosis - cephalic pancreatic tumor with cystic metastatic hepatic tumors. The surgical treatment was partial resection of pancreatic tumor and drainage of hepatic cysts, with good postoperator evolution. The intraoperative histological exam found the same kind of malignant tumor in the pancreas and liver. We present the case for his rarity. **Key words**: PANCREAS NEOPLASIA, METASTATIC LIVER CYSTS, SARCOMA.

Printre metastazele hepatice, cele chistice constituie o raritate, iar sarcomul este foarte rar descris în literatură (noi nu am găsit încă citate, nici metastazele chistice, nici sarcomul). (1,2)

Caracteristicile clinice, radiologice, anatomo-patologice, macroscopice sunt nespecifice. (3,4)

PREZENTAREA CAZULUI

Pacientul în vârstă de 56 de ani, P.V., pensionar din Iaşi, se internează în Clinica I Chirurgie Iaşi prin transfer de la Clinica Oncologică Iaşi, cu diagnosticul de chisturi hepatice multiple (biloma). Semnele clinice sunt de scădere ponderală masivă (7 kg în 2 luni), astenie, dureri violente în hipocondrul drept iradiate în flancul drept şi posterior, hepatomegalie dureroasă.

Formaţiunile chistice au fost diagnosticate echografic în urmă cu 3 ani în ambii lobi hepatici (bolnavul a refuzat spitalizarea). Revine actualmente, când examenul CT relevă 3 formaţiuni chistice voluminoase în lobul drept hepatic şi una în cel stâng. Tumora mai mare din lobul drept hepatic este puncţionată CT ghidat extrăgându-se lichid bilio-hepatic steril.

DISCUŢII

Laparotomia evidenţiază pe faţa diafragmatică a ficatului o zonă de exteriorizare a unuia din chisturi. Se aplică protocolul operator pentru chist hidatic cu puncţie, inactivare cu ser hiperton, evacuare, operculectomie. Lichidul extras din chist a fost sero-hematic.

Examenul extemporaneu microscopic intraoperator din fragmentul de perete chistic a semnalat (macroscopic nu erau semne de malignitate) – mase nodulare de ţesut tumoral malign. Se caută punctul de plecare visceral şi se găseşte o tumoraă de 4 cm situată cefalo-pancreatic care se extirpă parţial, cu examen extemporaneu - aspecte tumorale maligne de tip identic fragmentelor hepatice, prezentând zone de ţesut sarcomatoid.

Examenul anatomo-patologic microscopic la parafină relevă aspectul de tumoră pancreatică de tip sarcom polimorf cu metastaze chistice hepatice tot de sarcom polimorf.

R. Madariaga şi colab., din Pittsburg, în noiembrie 1993, declară o statistică de 44 tumori chistice hepatice în care nu întâlnesc şi tipul metastatic (2 polichistoze, 19 solitar, 16 adenom, 3 adenocarcinom, 3 scuamos, 5 cu boala Caroli, 6 chisturi hidatice) pentru care au practicat 7 trisegmentectomii, 24 lobectomii, 6 segmentectomii laterale, 7 rezecţii hepatice nonanatomice (dintr-un total de 740 rezecţii hepatice).

Pentru chisturile hepatice vârsta bolnavilor este între 21, până la 84 ani, cu media de 47 ani. Simptomatologic, bolnavii au prezentat dureri abdominale violente, anorexie, dispnee, icter (27%) cu sau fără colangită, disurie. Hemoragia intrachistică, hemobilia, pancreatita acută au o frecvenţă de 2%.

Richard C. Karl, de la Departamentul de Chirurgie şi Radiologie, Florida, Centrul de Cancer, pe o cercetare multicentrică, aduce argumente pentru factori de prognostic în rezecţia metastazelor hepatice:

- starea cancerului la punctul de plecare;
- numărul mai mare de 3 a metastazelor hepatice;
- prezenţa neoplasmului extrahepatic (în special în ganglionii parahepatici);
- tumoră hepatică rezecabilă cu o margine de siguranţă mai mare de 1 cm.

Alte criterii, cum ar fi - vârsta, mărimea leziunii, repartiţia pe sexe, antigen carcinoembrionar, distribuţia uni- sau bilobară hepatică, numărul metastazelor mai mare de 4, tipul de rezecţie, nu ar fi importante pentru supravieţuirea bolnavului.

Studiul lui Richard Karl a cuprins 109 bolnavi pe o perioadă de 4 ani diagnosticaţi CT, CT şi arterioportografie (CTAP), CTAP întârziată (la 4- 6 ore), laparotomie. Bolnavii au fost împărţiţi, conform acestor metode de diagnostic, în 5 categorii cu topografie:

- bilobară;
- bilobară + extrahepatică;
- unilobară;
- unilobară + extrahepatică;
- tumori detectate doar prin laparotomie (CT preoperator inexistent).

Din 66 bolnavi, 33 au prezentat metastaze unilobare hepatice după CTAP (deci, 46% reclasificaţi), 13 din 23 (57%) din bilobari au fost reclasificaţi la unilobari după CTAP întârziată, 3 bilobari au avut metastaze extrahepatice la CTAP întârziată (iniţial negative la CT şi CTAP). La explorarea chirurgicală din 37 tumori metastatice unilobare, 2 aveau şi metastaze extrahepatice, 3 erau bilobare. Din 45 bolnavi cu leziuni bilobare, 5 aveau metastaze extrahepatice nedetectate.

CONCLUZII

Se concluzionează că metoda de elecţie pentru diagnosticul metastazelor hepatice ar fi CTAP întârziat (dar câteodată trebuie să se ţină seama şi de CT şi CTAP). Au fost cazuri în care explorarea chirurgicală nu a găsit formaţiuni vizibile la CT şi necropsie.

Karl şi colab. accentuează faptul că cea mai frecventă indicaţie de rezecţie hepatică în S.U.A. este pentru metastază. Drept complicaţii ale rezecţiilor hepatice, Madariaga a înregistrat, pentru 44 rezecţii hepatice - 9 abcese subfrenice (chiar la 60 de zile postoperator), o hemoragie subarahnoidiană, 2 ictere obstructive cu angiocolită; la bolnavii (3) cu rezecţie pentru adenocarcinom s-au înregistrat 2 recidive la 3 luni şi 26 luni (lobectomie).

Aspiraţia, scleroterapia, drenajul intern sau extern, marsupializarea, fenestrarea, sunt recomandabile pentru chisturile congenitale hepatice, dar, întru-cât la bolnavii cu cancer chistic niciodată nu s-a pus diagnosticul preoperator de malignitate (au suferit anterior drenaj extern sau intern), rezecţia hepatică ar fi metoda de elecţie (Cadranel, Lewis).

Nu am întâlnit, în literatura consultată, vreo apreciere despre metastazele hepatice chistice sarcomatoase, considerând cazul nostrul chiar ca un unicat. Rezolvarea sa a fost în acord cu stadiul tardiv al cancerului (metastazele ocupând aproape tot ficatul) - rezecţie parţială a tumorii pancreatice şi drenajul extern al chisturilor hepatice, dar şi cu starea generală precară a bolnavului. Prezentarea tardivă şi neacceptarea tratamentului medico-chirurgical de către bolnav, a făcut ca gestul chirurgical să rămână paleativ.

Am prezentat cazul în primul rând pentru raritatea diagnosticului de metastaze chistice hepatice, iar în al doilea rând, pentru raritatea tumorilor sarcomatoase localizate în pancreas.

Ca atitudine tactică vrem să subliniem importanţa biopsiei extemporanee intraoperatorii dintr-un perete chistic hepatic fără aspecte macroscopice de malignitate, şi poate că, ceea ce nu am făcut, să propunem o atitudine chirurgicală mai agresivă în faţa metastazelor hepatice

BIBLIOGRAFIE

1. Bengmar K. S., Jeppson B., Lunderquist A. et al, Tumor Calcification following Repeated Hepatic de-arterialization in patient, *Br J Surg*, 1988, 75-80.
2. Cuschieri A., Laparoscopy for Pancretic Cancer, *Eur J Surg Oncol*, 1988, 14, 12-17.
3. Matsumata T., Kanematsu T.,Tahenaka K. et all., Patterns of intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma, *Hepatol*, 1989, 9, 29-33.
4. Stehlin J.S., De Ipolyi P.D., Greeff P.J. et all., Treatment of cancer of the liver: twenty years of experience, *Ann Surg*, 1988, 208, 51-57.

NOUTATE

ROLUL TROPONINEI ÎN PREDICŢIA EFECTELOR CARDIOTOXICE

Se discută rolul troponinei în predicţia efectelor cardiotoxice ale terapiei antineoplazice. Mai ales antraciclinele, care reprezintă baza tratamentului antitumoral, pot determina afectarea funcţiei ventriculare stângi, ce se manifestă uneori clinic cu un interval de latenţă semnificativ. De aceea, identificarea precoce a pacienţilor la care tratamentul ar putea avea consecinţe severe cardiace este importantă. Concentraţii crescute ale troponinei T cardiace serice (cTnT) au mai fost raportate la copii cu afectare miocardică. La adulţi, a fost realizat un studiu în care s-au făcut dozări succesive ale cTnT pentru 41 de pacienţi care primeau cure chimioterapice, în doză standard, pentru hemopatii maligne. Au fost înregistrate creşteri semnificative ale cTnT, care s-au menţinut chiar şi la două săptămâni după întreruperea tratamentului. Corelarea cu determinările ecocardiografice a evidenţiat scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng, prelungită şi după scăderea concentraţiilor cTnT, ceea ce dovedeşte efectul deleter de lungă durată asupra sistemului miofibrilar. Introdusă în practică, metoda ar putea fi utilă pentru supravegherea efectelor adverse cardiace ale diverselor protocoale de terapie antitumorală. (Auner H.W. et all., Troponins in Prediction of Cardiotoxic Effects, *Lancet*, 2001, 357, 808)

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

CAZURI CLINICE

CHIST HIDATIC CU LOCALIZARE RARĂ: INTRARAHIDIANĂ ŞI CERVICO-MEDIASTINALĂ

N. Dănilă*, M. Chifan*, Lili Prescorniţă*, D. Andronic*, C. Taraşi, Felicia Crumpei*****
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
*Clinica I Chirurgie
**Clinica Neurochirurgie Iaşi
***Serviciul de Radiologie Clinica I Chirurgie

RARE LOCATION OF A HYDATIC CYST - IN THE UPPER MEDIASTINUM MIGRATED INTO THE SPINAL CHANNEL (Abstract): The authors report a rare and difficult case of hydatic cyst. The case was rare due to the location of the hydatic disease in the upper mediastinum and because of the onset of the disease with a complication: a spinal cord compression syndrome produced by the migration of the hydatic cyst into the spinal channel. The case was difficult because of the diagnostic problems - especially to establish the topography of the lesion and surgical management. **Key words**: HYDATIC CYST, UPPER MEDIASTINUM, LEFT HEMIPARESIS.

Două afecţiuni parazitare pot interesa spaţiul mediastinal:

- *actinomicoza*, care produce o infiltraţie celuloasă difuză realizând aspectul de mediastinită cronică şi
- *chistul hidatic*, care realizează o veritabilă formaţiune tumorală clasificată în cadrul tumorilor mediastinale (1, 7).

Frecvenţa chistului hidatic mediastinal (C.H.M.) este mică de 0,3-1,3% comparativ cu a hidatidozei hepatice şi pulmonare şi este explicată prin fiziopatologia echinococozei umane (7, 5).

În Clinica I Chirurgie din Iaşi în perioada 1947-1998 au fost rezolvate chirurgical 910 chisturi hidatice (C.H.). După localizare acestea au fost grupate astfel:

- hepatice: 554 de cazuri reprezentând 60,8% din totalul C.H.
- pulmonare: 232 de cazuri, reprezentând 25,5% din totalul C.H.
- localizări rare: 124 de cazuri, reprezentând 13,7% din totalul C.H.

Localizările hidatice rare din statistica clinicii au avut următoarele localizări: splenice, peritoneale, diafragmatice, musculare, retroperitoneale, în mezocolonul transvers, cefalopancreatice, mediastinale, subcutanate, pleurale, tiroidiene, renale, ovariene, tubare, ligamentul larg şi parietale abdominale.

În această lucrare prezentăm un caz de C.H.M., care a prezentat o serie de particularităţi, prin circumstanţele de depistare, diagnostic şi tratament chirurgical. Este vorba despre bolnavul A.V. de 58 de ani, de profesie muncitor zootehnist, care s-a internat în clinica noastră prin transfer de la Clinica Neurochirurgicală Iaşi, în vederea completării tratamentului chirurgical având diagnosticul de: *Chist hidatic cervico-mediastinal migrat intrarahidian; hemipareză stângă prin compresiune medulară.*

Din antecedentele personale patologice reţinem o tuberculoză pulmonară operată în 1986. Antecedentele heredo-colaterale sunt nesemnificative.

Afecţiunea debutează insidios, prin instalarea progresivă a unei hemipareze stângi în mai 1996. Bolnavul este internat în Clinica Neurochirurgicală din Iaşi suspicionându-se drept cauză a hemiparezei stângi o compresiune medulară. Explorările efectuate, inclusiv mielografia nu sunt concludente. Întrucât sindromul clinic nu are tendinţa de ameliorare sub tratament medical ci chiar evoluează spre agravare progresivă, se decide intervenţia chirurgicală.

După cum rezultă din protocolul operator, abordul neurochirurgical s-a practicat printr-o incizie medio-spinală de 15cm centrată pe apofiza spinoasă a lui C_6. S-a procedat la scheletizarea lamelor vertebrale C_6 şi C_7 şi parţial C_5. Lama stângă a lui C_7 este erodată, cvasiabsentă, iar ligamentul galben este absent. Prin acest orificiu se exteriorizează vezicule hidatice şi fragmente de membrană anhistă.

Se efectuează laminectomie C_7 şi parţial C_6, bilaterală, cu ablaţia apofizei transverse a lui C_7 a cărei bază era infiltrată de numeroase vezicule fiice. Masivul articular de la nivelul lui C_7 era erodat de un voluminos C.H.M. ce pătrundea în canalul rahidian distrugând gaura de conjugare precum şi faţa posterioară a corpului vertebral C_7. După rezolvarea neurochirurgicală şi vindecarea operatorie, bolnavul este adresat clinicii noastre pentru tratamentul chirurgical al chistului hidatic cervico-mediastinal.

În clinică se fac o serie de explorări cu scopul de a stabili topografia şi rapoartele anatomice ale leziunii hidatice. Toate investigaţiile sunt normale exceptând computer tomografia care relevă formaţiuni chistice „în ciorchine" care evoluează de la nivelul spaţiului de laminectomie, până îndărătul extremităţii mediale a claviculei stângi cu care vine în contact. Lateral, chistul vine în contact cu artera carotidă stângă faţă de care prezintă lizereu de demarcaţie, iar polul anterior al chistului prezintă rapoarte cu trunchiul venos brahiocefalic stâng, care trece caudal de chist.

Bazându-ne pe datele furnizate de scanner, care precizează topografia chistului la nivelul defileului cervicotoracic, se decide intervenţia chirurgicală.

Cervicotomia exploratorie este efectuată printr-o incizie oblică pre-sterno-cleido-mastoidiană stângă, branşată orizontal în lungul claviculei stângi. După explorarea spaţiului prevertebral, retroesofagian negăsindu-se chistul se practică rezecţia 1/3 interne a claviculei stângi şi îndărătul ei se reperează polul anterior al chistului hidatic. Se procedează la inactivarea parazitului cu soluţie de NaCl 10% evacuându-se conţinutul şi hidatida. Nu s-a evidenţiat nici o comunicare cu canalul rahidian. S-a practicat drenajul lojei ocupate de chist. Postoperator evoluţia a fost simplă.

DISCUŢII

Dacă localizările hidatice rare pun în general probleme legate de mecanismul patogenic, explicarea acestuia în localizarea mediastinală este îngreunată datorită numărului mic de cazuri. Embrionul hexacant al cestodelui descris de Von Siebold în 1853 penetrează în organism pe cale digestivă (1). El urmează apoi o migrare pasivă pe cale sanguină, embolul parazitar fixându-se de obicei la nivelul „filtrelor": portal sau pulmonar.

Mediastinul, bogat în vase sanguine de calibru mare şi în limfatice, nu constituie aparent locul de oprire pentru o embolie hidatică primitivă, ceea ce face ca frecvenţa acestei localizări să fie minimă (1, 2, 7). Grefa hidatică mediastinală secundară, prin ruptura unui chist de vecinătate, este de asemenea excepţională. Localizarea hidatică în mediastin, se face de obicei în mediastinul postero-superior, celelalte etaje mediastinale fiind mult mai rar afectate. C.H.M. primitiv este de obicei unic şi univezicular (5, 8).

Semnele clinice ale C.H.M. sunt în funcţie de localizarea chistului în mediastin, simptomatologia fiind determinată de suferinţa organului comprimat:

- tulburări de compresiune traheală;
- tulburări de compresiune pe marile vase sau, ca în cazul nostru,
- tulburări de compresiune medulară. Această complicaţie este tipică pentru chisturile cu dezvoltare posterioară, biloculate, „în clepsidră" descrise de Heuer şi Andrus (1).

Ca o particularitate a C.H.M., semnele generale şi semnele biologice ale maladiei hidatice lipsesc în majoritatea cazurilor.

Diagnosticul de C.H.M. este dificil datorită următorilor factori:

- dificultatea afirmării localizării mediastinale şi nu pulmonare;
- în prezenţa unei tumori mediastinale, dificultatea constă în afirmarea naturii hidatice, semnele biologice fiind neconcludente,
- diagnosticul diferenţial trebuie să elimine o serie de afecţiuni cum ar fi: anevrismul crosei aortice, neurinomul, meningocelul, chistul dermoid sau bronhogenic, adenopatii sau un mezoteliom pleural (4, 6).

Tratamentul C.H.M. este exclusiv chirurgical - justificat de riscul accidentelor mecanice descrise - şi trebuie făcut cât mai precoce, înainte de perioada de instalare a complicaţiilor.

Calea de abord chirurgical depinde de sediul tumorii. Deşi în cazul nostru, o cale de abord posterioară ar putea părea logică, a trebuit să ţinem cont de antecedentele bolnavului, această cale fiind deja utilizată de două ori: pentru apicoliză şi pentru recenta intervenţie neuro-chirurgicală. Pe de altă parte am ales abordul anterior bazându-ne pe datele topografice computertomografice (3, 4, 7, 8).

Tratamentul C.H.M. nu diferă faţă de cel al altor localizări hidatice. Riscurile operatorii sunt legate în general de rapoartele vasculare, limfatice şi nervoase ale chistului.

CONCLUZII

C.H.M. este o afecţiune rară dificil de diagnosticat fără aportul tehnicilor imagistice moderne, iar conduita terapeutică pune problema căii de abord şi a riscurilor vasculare intraoperatorii.

Particularitatea cazului: afecţiune rară care debutează printr-o complicaţie rară.

BIBLIOGRAFIE

1. Bariéty M., Coury C., Les tumeurs parasitaires (Chyste hydatique du Médiastin), In: *Le Médiastin et sa pathologie*, Bariéty M., Coury C. eds., Ed. Masson et C^{ie}, Paris, 1958, 371-376.
2. El Abbassi Skalli A., El Amraoui F., Chikhaoui N., Hydatic cyst of the mediastinum: 2 cases, *J Radiol*, 2000, 81(2), 154-157.
3. Franquet T., Plaza V., A hydatic cyst of the mediastinum, *Arch Bronchopneumol*, 1999, 35 (1), 51-52.
4. Graeber G.M., Shriver C.D., Albus R.A., Burton N.A., Collins G.J., The use of computed tomography in the evaluation of mediastinal mases, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1986, 91, 662-665.
5. Karna I.K., Ciftci A.O., Tanyel F.C., Hydatic cyst an unusual etiology for cystic lesions of the posterior mediastinum, *J Pediatric Surg*, 1989, 33 (5), 759-760.
6. Monteau M., Dousset H., Birembaut P., L'approche biologique des tumeurs du mediastin, *Sem Hosp Paris,* 1987, 63, 133-134.
7. Ribet M., Traitement chirurgical des tumeurs du mediastin, *Enc Med Chir*, Ed. Editions Techniques, Paris, 1989, 42180, 1-15.
8. Trastek V. F., Management of mediastinal tumors, *Ann Thorac Surg,* 1987, 44, 227-228.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

CAZURI CLINICE

DISEMINĂRILE CUTANATE ALE CANCERELOR VISCERALE LA FEMEIE - ÎN LEGĂTURĂ CU UN CAZ CLINIC

Tatiana Ţăranu*, T. Ţăranu, Mirela Grigorovici***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
*Facultatea de Medicină Stomatologică
Clinica Dermatologie, Spitalul C.F. Iaşi
**Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Chirurgie, Spitalul C.I.Parhon

CUTANEOUS DISSEMINATION OF VISCERAL NEOPLASMS IN WOMEN - REPORTED TO A CLINICAL SITUATION (Abstract) The subject of this case report is a 65 years old female hospitalized for firm, raised, pseudoinflammatory and pseudoangiomatous painless nodular lesions, confluent in large plaques that were localized on the anterior, posterior and left sides of the neck, the anterior and postero-superior areas of the left thorax. These lessions developped in a 3 months period. Histopathological examination of the skin bioptical specimen revealed morphological aspects of an ovarian serous cystadeno-carcinoma metastasis. **Key words**: CUTANEOUS METASTASIS, OVARIAN CYSTADENO-CARCINOMA.

Metastazele cutanate ale cancerelor viscerale sunt relativ rare. Cel mai înalt grad de epidermotropism îl manifestă cancerele sânului. Aspectul clinic al diferitelor localizări secundare cutanate ale neoplaziilor viscerale este în general comun, variind nesemnificativ în funcţie de calea de diseminare a acestora. Cele mai frecvente leziuni metastatice cutanate se manifestă ca noduli dermici sau dermo-hipodermici multipli, asimptomatici, de culoarea pielii sau roz-roşietici; mai rar, îmbracă aspecte de plăci sau placarde infiltrate, dermite sclero-dermiforme, leziuni infiltrate pseudo-inflamatorii sau pseudo-angiomatoase (2).

CAZUL CLINIC

Pacienta V.A., în vârstă de 65 de ani, a fost spitalizată în martie 2000, în Secţia Dermatologie a Spitalului Universitar CF Iaşi, pentru leziuni nodulare în placarde de aspect pseudo-angiomatos infiltrate, dure, violacee, însoţite de disconfort moderat cu caracter de arsură şi localizate în regiunea cervicală, supraclaviculară stângă, presternală, mamară stângă şi scapulară stângă. Din anamneză am reţinut nuliparitatea, o menopauză relativ târzie, la 51 de ani şi prezenţa unor sângerări vaginale la vârsta de 63 de ani, etichetate drept consecinţa unei anexite cronice stângi şi remise sub tratament hemostatic şi antiinflamator în aproximativ 3 luni. Leziunile cutanate au debutat cu aproximativ trei luni anterior spitalizării la nivelul regiunii latero-cervicale stângi sub forma unor noduli duri, violacei, cu tendinţă la coalescenţă, pe o bază eritematoasă şi infiltrată, paucisimptomatici. Ele s-au extins relativ rapid spre hemitoracele stâng anterior şi postero-superior. Alte acuze prezente la internare au fost: disconfortul abdominal, însoţit de tulburări de tranzit, astenia. Examenul fizic general a relevat: subfebrilitate, stare generală moderat influenţată, poliadenomegalii periferice importante, constituind mase dure aderente profund, simetrice latero-cervicale, supraclaviculare, axilare şi inghinale, deformând regiunile

anatomice respective. Pulmonar - matitate şi murmur vezicular absent la baza hemitoracelui stâng. În flancul stâng şi fosa iliacă stângă se palpa o formaţiune relativ dură şi nedureroasă de dimensiunile unei mandarine. Examenul dermatologic: tegumentele regiunii cervicale anterioare, laterale stângi şi posterioare, regiunii supraclaviculare, suprascapulare şi scapulare stângi erau ocupate de un placard intens violaceu, reliefat, mamelonat, dur, constituit din multiple leziuni nodulare cu dimensiuni între un bob de linte şi unul de mazăre, infiltrate, accentuând în mod grosier pliurile fiziologice şi limitând mobilitatea regiunilor; tegumentele jumătăţii superioare a ariei presternale şi mamare stângi erau infiltrate în „coajă de portocală", cu retracţia mamelonului şi tentă violacee. Posterior, leziunile de aspect pseudo-angiomatos coborau interscapular şi scapular stâng, până la nivelul T3-T4 (fig.1, fig.2, fig.3, fig.4).

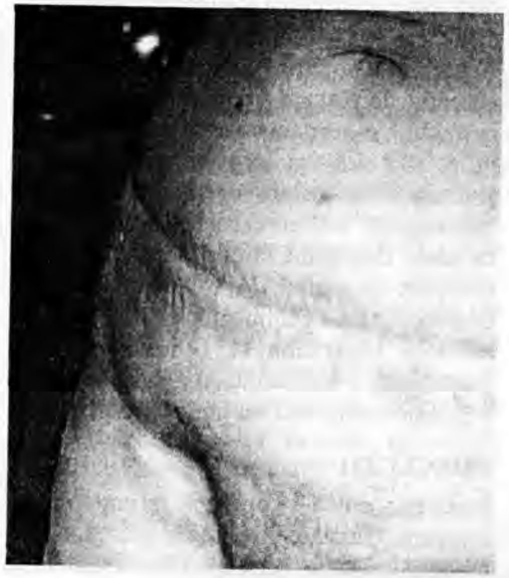


Fig. 1

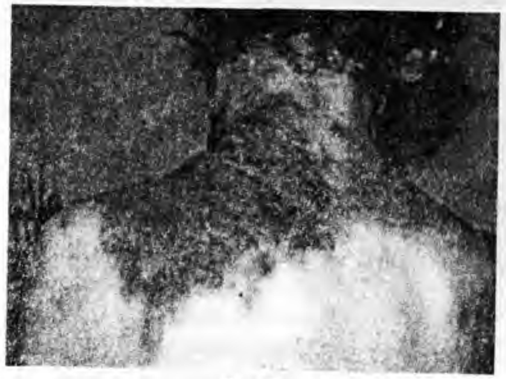


Fig. 2

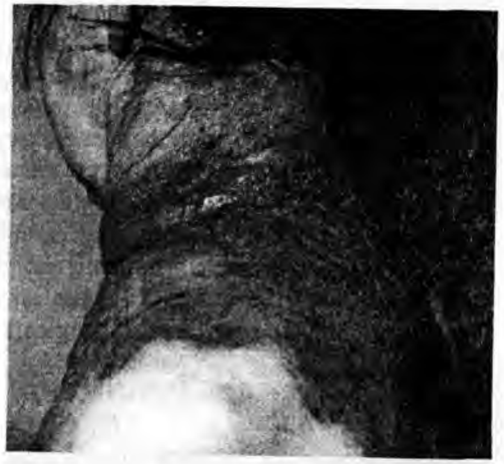


Fig. 3

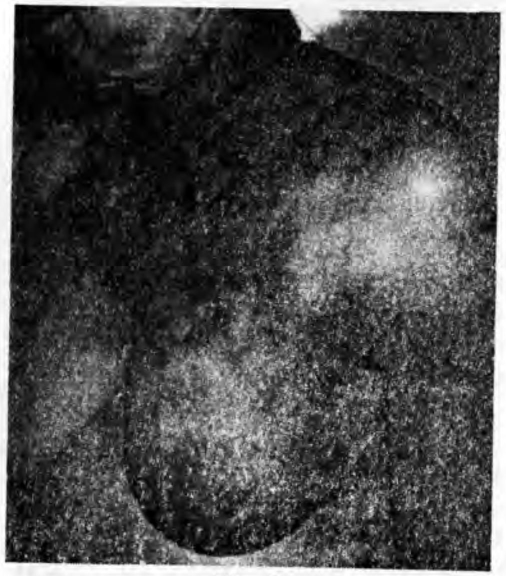


Fig. 4

Consultul ginecologic de specialitate: fundul de sac lateral stâng infiltrat tumoral, de polul inferior al unei formaţiuni de consistenţă crescută, dificil de delimitat superior şi lateral. Ecografic, s-a identificat o formaţiune paravezicală stângă, cu ecostructură mixtă, transsonică şi ecodensă, cu perete hiperreflectogen, fără delimitare netă de peretele uterin şi mase ganglionare voluminoase, latero-aortice, lombo-aortice, retrocave şi interaortico-cave. Biopsia cutanată a identificat originea metastatică a leziunilor, cu punct de plecare dintr-un adenocarcinom seros ovarian slab diferenţiat (insule carcinomatoase cu formare de tubi, cu numeroase embolii tumorale intravasculare şi prezenţa de corpi psamomatoşi). Biopsia ganglionară inghinală a confirmat prezenţa unui carcinom anaplazic cu grad înalt de malignitate cu invazia capsulei şi a ţesuturilor din jur. Pacienta a refuzat explorarea chirurgicală laparoscopică.

DISCUŢII

Metastazele cutanate ale cancerelor viscerale sunt neobişnuite. Sursele primitive ale acestora la femeie sunt constituite în ordinea frecvenţei de cancerul de sân (69%), cancerul de colon (9%), cancerul pulmonar, melanomul malign, cancerul ovarian (câte 4-5%) (1). Ariile anatomice cel mai frecvent interesate de metastazele cutanate sunt toracele şi abdomenul, apoi capul şi gâtul. Căile de diseminare pentru cancerul de sân şi al cavităţii orale sunt exclusiv limfatice, tipul de diseminare explicând tendinţa de localizare a metastazelor cutanate în vecinătatea tumorii primitive. Alte carcinoame viscerale diseminează pe cale hematogenă. Tumorile maligne epiteliale ovariene reprezintă 85-90% din cancerele ovariene (1). Ele interesează în marea lor majoritate femeile în perioada lor post menopauzală, vârsta medie a pacientelor fiind între 60-65 ani. Pacientele cu leziuni metastatice în momentul diagnosticării - cazul prezentat - sunt asimptomatice pentru perioade îndelungate, putând prezenta mai rar simptomatologie nespecifică (distensie abdominală, dispepsie gastro-intestinală nespecifică). Aspectul mai puţin obişnuit şi mai puţin evocator de placard pseudo-elefantiazic „în cuirasă" şi eritemato-infiltrativ pseudo-inflamator al leziunilor pacientei noastre, ca şi localizarea acestuia sugerând o diseminare hematogenă, au reprezentat particularităţile cazului. Contextul clinic încadrează cazul pacientei în stadiul IV, conform sistemului de stadializare a carcinoamelor FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics), recomandându-l procedurii chirurgicale combinată cu chimioterapia.

CONCLUZII

Practica medicală confirmă raritatea metastazelor cutanate în patologia tumoral-malignă viscerală. Aproape 3% din pacientele cu cancer ovarian sunt diagnosticate într-un stadiu avansat al bolii în care pot fi prezente şi leziuni cutanate de diseminare secundară.

BIBLIOGRAFIE

1. Berek J.S., Dembo A., Robert. F. Ozols, Ovarian cancer, In: *Cancer Medicine*, IIIrd edition, J. F. Holland eds., vol. 2, Ed. Lea & Febiger, 1993.
2. Dimitrescu Al., Trifu P., *Precancerele şi cancerele cutnate*, Ed. Medicală, vol. I, Bucureşti, 1992, 235-243

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

EXAMENUL RADIOLOGIC ÎN FRACTURILE EXTREMITĂŢII DISTALE A RADIUSULUI

O. Alexa*, D. Păduraru**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
*Clinica Ortopedie-Traumatologie
**Disciplina de Anatomie

RADIOLOGICAL FINDINGS IN DISTAL RADIUS FRACTURES (Abstract): X-ray examination in distal radius fractures is very important for the management and prognostic of these fractures. Anterior and lateral radiographs must be taken in standardised position to avoid errors in measurements. On antero-posterior x-ray of the distal radius the important parameters are: radial length (N = 11-12mm), radial angle (N = 22°-25°) and radial width. For the radial length three methods of measurements (Gartland, Gelberman and Palmer) are presented. On the lateral x-ray the palmar inclination of the distal radius may be measured (N = 10°-12°). Modifications of these parameters associated with distal radius fractures are presented. **Key words**: DISTAL RADIUS FRACTURES

Fracturile extremităţii inferioare a radiusului (EIR) sunt cele mai frecvente fracturi întâlnite în practica medicală şi tratamentul corect al acestor fracturi trebuie să se bazeze pe un examen radiologic complet şi corect efectuat.

EFECTUAREA RADIOGRAFIEI

Pentru a realiza măsurarea unor parametri anatomici pe radiografia radiusului distal este necesar ca efectuarea radiografiilor să se facă în poziţii standard (5,7). Radiografia pumnului se execută cu umărul în abducţie 90°, cotul în flexie 90°; pentru imaginea de faţă palma se aşează pe planul mesei radiologice iar pentru imaginea de profil pumnul va fi în poziţie neutră. Abaterea de la aceste reguli poate determina erori importante in măsurarea parametrilor radiologici ai pumnului. Spre exemplu, aspectul înclinaţiei cubitale a epifizei distale a radiusului se poate modifica cu până la 25° în funcţie de prono-supinaţie (3).

PARAMETRI RADIOLOGICI NORMALI

Pe imaginea de faţă sunt utile următoarele măsurători (Fig. 1.A):

Înclinaţia cubitală a radiusului - ICR (numită şi unghiul radial, angulaţia radială) este unghiul dintre o perpendiculară pe axa radiusului şi o linie ce uneşte stiloida radială de colţul intern al radiusului de la nivelul articulaţiei radio-cubitale. Valoarea medie a acestui unghi este între cuprinsă între 22° şi 25° dar pot exista variaţii fiziologice de +/- 8°.

Lungimea radiusului (LR) reprezintă distanţa în milimetri dintre o perpendiculară pe axa radiusului dusă prin vârful stiloidei radiale şi o alta prin suprafaţa articulară a capului radial (3). Valoarea medie a acestui parametru este de 11-12mm. O metodă mai presisă de a măsura diferenţa de lungime dintre radius şi cubitus a fost propusă de Gelberman (4) şi este cunoscută sub numele de *variaţia cubitală* sau *indexul radio-cubital* (1,2,7). Aceasta este distanţa (în milimetri)

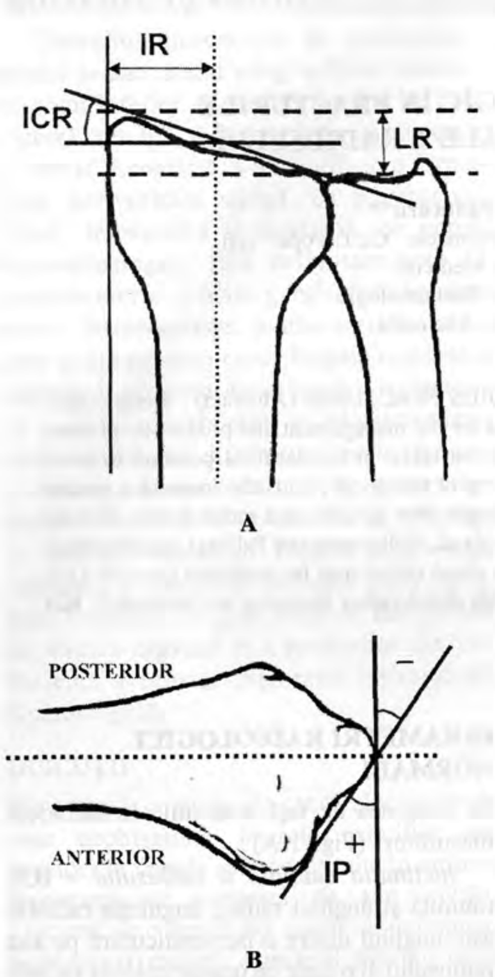


Fig. 1. Măsurători pe radiografia de faţă (A) şi de profil (B) a EIR

dintre o perpendiculară pe axa radiusului ce trece prin cel mai proximal (intern) punct al suprafeţei articulare a radiusului şi o alta ce trece prin suprafaţa articulară a capului cubital. Lungimea radiusului măsurată prin această tehnică este de +/- 2mm. Palmer (6) propune o tehnică alternativă de măsurare bazată pe un "template" pe care sunt trasate semicercuri concentrice la distanţa de 1 mm (Fig. 2).

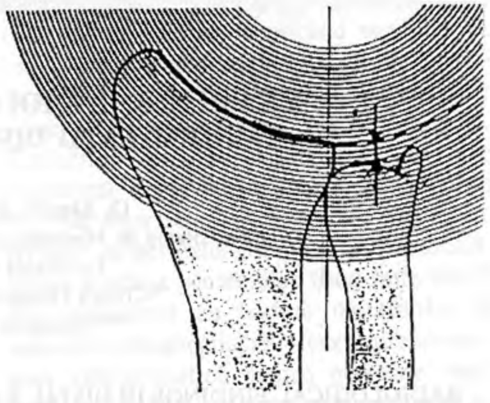


Fig. 2. Tehnica Palmer de măsurare a scurtării radiale

Lăţimea radiusului (IR) este reprezentată de distanţa dintre cel mai extern punct al stiloidei radiale şi centrul radiusului (situat pe axa radiusului). Având în vedere faptul că există importante varaţii individuale, este indicat ca acest parametru să fie măsurat comparativ cu radiusul controlateral.

Pe imaginea de profil (Fig. 1.B) se poate măsura :

Înclinaţia palmară (IP) este unghiul dintre perpendiculara pe axa radiusului şi o linie ce uneşte marginea anterioară şi posterioară a suprafeţei articulare a radiusului. Acest unghi are valoarea medie de 10-12°.

MODIFICĂRI RADIOLOGICE ÎN FRACTURILE EIR

Efectuarea acestor măsurători în fracturile EIR este foarte utilă deoarece cuantifică gradul de deplasare al fracturii, permite aprecierea rezultatelor după reducere şi au valoare prognostică pentru posibilitatea redeplasării secundare. Cele mai frecvente deplasări întâlnite în practică sunt scurtarea radială (Fig. 3.A), translaţia externă (Fig. 3.B) şi reducerea înclinaţiei cubitale a radiusului (Fig 3.C), vizibile pe radiografia de faţă precum şi bascula posterioară (Fig, 3.D) şi translaţia posterioară a epifizei radiale, vizibile pe radiografia de profil.

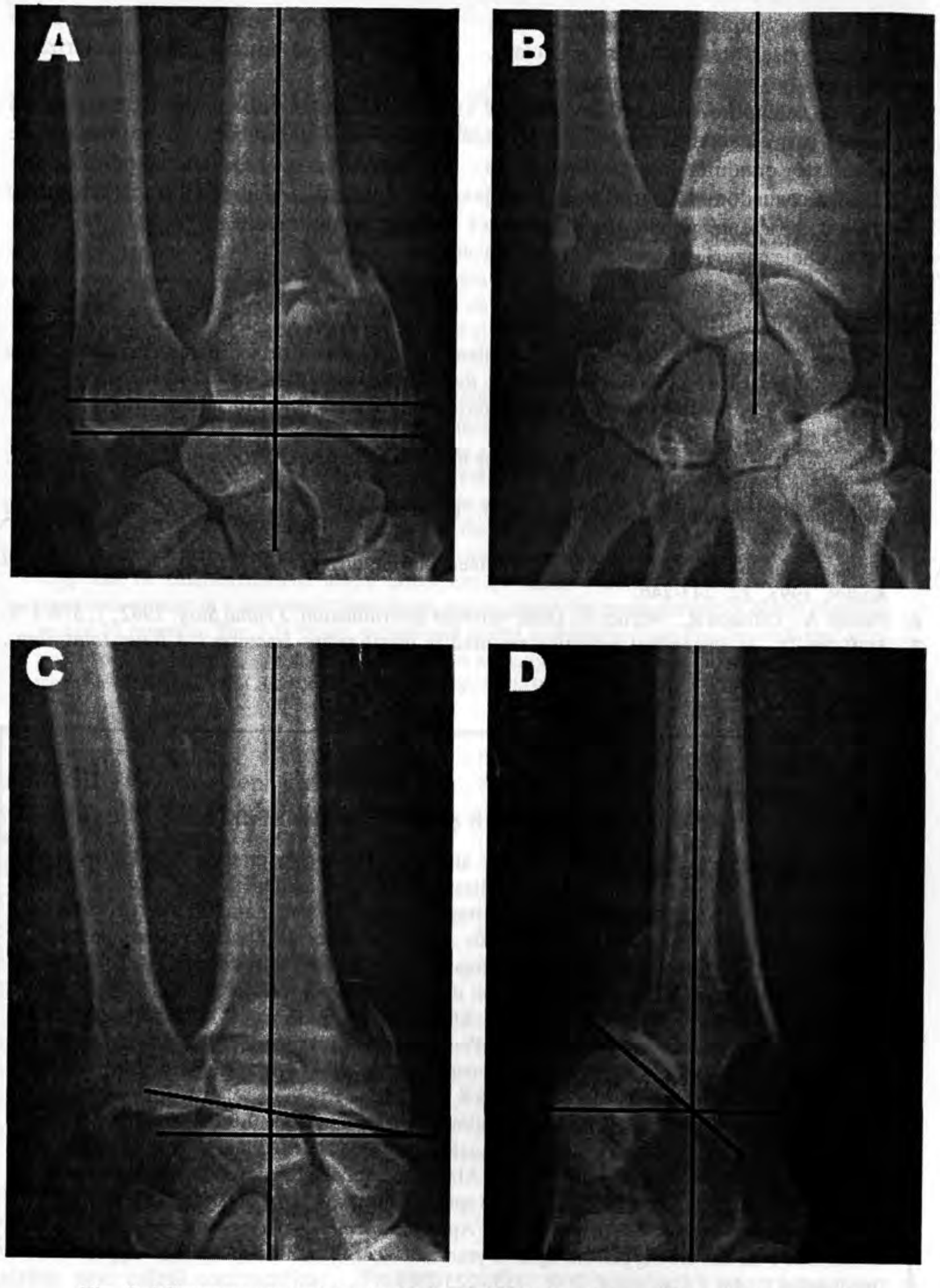


Fig. 3. Măsurarea deplasărilor în fracturile EIR: A-scurtarea, B-translaţia externă, C-orizontalizarea, D-bascula posterioară

Radiografia pumnului cu fractură a EIR mai permite observarea interesării articulare, a cominuţiei posterioare (sau anterioare), a gradului de osteoporoză iar aceste elemente vor trebui luate în considerare atunci când se stabileşte conduita de tratament. În majoritatea cazurilor, radiografiile de faţă şi profil sunt suficiente pentru un diagnostic precis. În unele cazuri, în special când există o cominuţie importantă, pot fi utile incidenţe suplimentare sau tomografia computerizată.

În concluzie considerăm că tratamentul fracturilor EIR trebuie să se bazeze pe radiografii corect executate ce permit aprecierea exactă a deplasărilor caracteristice acestui tip de fracturi.

BIBLIOGRAFIE

1. Camelot C., Ramare S., Lemoine J., Saillant G., Traitement orthopedique des fractures de l'extremité inferieure du radius selon Judet, *Rev Chir Orthop*, 1998, 84, 124-135.
2. Castaing J., Les fractures de l'extremité inferieure du radius, *Rev Chir Orthop*, 1964, 50, 582-696.
3. Fernandez D.L., Jupiter J.B., *Fractures of the distal radius. A practical approach to management*, Ed. Springer, 1995, 54-65.
4. Gelberman R., Salamon P., Jurist J., Posch J., Ulnar variance in Kienbock's disease, *J Bone Joint Surg*, 1975, 57A, 674-676.
5. Jhonson P.G., Szabo R.M., Angle measurements of the distal radius: a cadaver study, *Skeletal Radiol*, 1993, 22, 243-246.
6. Palmer A., Gilisson R., Werner F., Ulnar variance determination, *J Hand Surg*, 1982, 7, 376-379.
7. Stoffelen D., Is anatomical reduction required in distal radius fractures? *J Bone Joint Surg.*, 2001, spl.1, 82.

NOUTATE

APOLIPOPROTEINA E ŞI BOALA ALZHEIMER

Autorii au evaluat existenţa legăturii dintre alelele pentru apolipoproteina E (APOE*ε4) şi incidenţa bolii Alzheimer, în relaţie cu utilizarea medicaţiei antihipertensive. Studiul a fost efectuat pe o cohortă de 985 de subiecţi vârstnici (peste 75 de ani), urmăriţi pe o perioadă de 3 ani (1990-1992), identificându-se 164 de cazuri de demenţă (122 de cazuri de boală Alzheimer). Comparativ cu *ε3/*ε3, existenţa alelelor APOE*ε4 creşte riscul de a dezvolta demenţă (riscul relativ RR = 1,5, intervalul de încredere 95% - CI 95%: 1,1-2,1) şi boală Alzheimer (RR = 1,7; CI 95%: 1,2-2,5). Efectul utilizării medicaţiei antihipertensive este mai pronunţat în cazul purtătorilor de *ε4. Pentru purtătorii de aceste alele, care nu sunt sub tratament antihipertensiv, riscul relativ de demenţă sau boală Alzheimer a fost de 2,2 (CI 95%: 1,4-3,4) şi, respectiv, de 2,3 (CI 95%: 1,4-3,7). Riscurile relative corespunzătoare pentru pacienţii care utilizează medicaţie antihipertensivă au fost de 0,9 (CI 95%: 0,5-1,6) şi 1,1 (CI 95%: 0,6-2,2). Autorii concluzionează că existenţa alelei APOE*ε4 este un important predictor pentru incidenţa demenţei şi bolii Alzheimer, fiind necesare studii ulterioare care să clarifice dacă medicaţia antihipertensivă, în special diureticele, modifică efectul acestei alele. (Guo Z., Fratiglioni L., Viitanen M. et al, Apolipoprotein E genotypes and the incidence of Alzheimer's disease among persons aged 75 years and older: variation by use of antihypertensive medication?, *Am J Epidemiol*, 2001, 153, 225-231)

Alina-Mihaela Manole

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 3

FENOMENUL MOIRÉ. APLICAŢII ÎN MEDICINĂ ŞI ÎN TEHNOLOGIA PROTEZELOR DENTARE

C. P. P. Neumann*, V. Rusu, Monica-Silvia Tatarciuc***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
*Facultatea de Medicină Stomatologică
Disciplina de Tehnologia Protezelor Dentare
**Facultatea de Medicină
Disciplina de Biofizică şi Medicină Nucleară

MOIRÉ EFFECT. APPLICATIONS IN MEDICINE AND IN DENTAL TECHNOLOGY (Abstract): Moiré effect is an optical phenomenon that occurs when two similar arrays of alternately opaque and transparent lines or dots are superimposed upon each other. Superimposition of two such similar, but slightly different, line arrays causes interference between the arrays; the interference results in the formation of moiré fringes. There is a definite relationship between the pitches of the two arrays and the spacing of the fringes. Therefore, given the pitch of one of the arrays and the distance between the moiré fringes, the pitch of the other array can be calculated. The moiré effect can be used to determine the development of cutaneous tumors in a very short time-frame and to assess the measurement of dental eruption within 20 minutes. The 3-D facial, palatal and dental morphology can thus be evaluated very accurately. The CAD/CAM dental technology is actually possible due to the moiré effect. **Key words**: MOIRÉ FRINGES, SURFACE MEASUREMENTS, DENTAL TECHNOLOGY.

Fenomenul moiré, a cărui denumire provine de la efectul optic pe care îl au ţesăturile din mohair (din lână de capră angora), a fost descris de Lord Raylegh în 1874 astfel: „dacă două copii fotografice care conţin un acelaşi număr de linii drepte pe centimetru, se suprapun în aşa fel încât liniile celor două copii să fie aproape paralele, atunci se formează un sistem de linii paralele (franje moiré) a căror direcţie bisectează unghiul dintre direcţiile liniilor iniţiale; distanţa dintre franje se măreşte dacă unghiul dintre liniile de pe cele două copii fotografice se micşorează" (4).

Reţelele optice (1) pot fi proiectate asupra zonei examinate iar franjele pot fi interpretate matematic, ceea ce face posibilă înregistrarea digitală şi măsurarea deplasărilor prin calcul computerizat. „Franjele moiré sunt locuri de egală deplasare a punctelor pe direcţie perpendiculară la liniile reţelei martor, după cum curbele de nivel ale unei hărţi geografice reprezintă variaţiile de altitudine în diferite puncte ale terenului" (8).

English (5) comunică eficienţa utilizării efectului moiré pentru aprecierea creşterii unor mici tumori cutanate incipiente, care au putut fi rapid diagnosticate după rata de creştere infinitezimală în decurs de o săptămână, prin proiectarea unei reţele optice asupra zonelor cutanate examinate şi microfotografierea acestora, repetată după şapte zile. Au putut fi, astfel, depistate precoce 62 de cazuri cu carcinom de celule bazale din 700 de cazuri examinate.

În medicina stomatologică s-au putut constata asimetriile faciale şi palatinale (13, 7), s-au putut depista şi măsura cu precizie defectele rebordului alveolar, preoperator şi postoperator (10). Autorul constată erorile, surprinzător de mici, ale măsurătorile utilizând efectul moiré comparativ cu alte metode de referinţă. Aplicarea fenomenului moiré în studiul erupţiei dentare a permis măsurarea în micrometri a erupţiei unui dinte uman (al doilea premolar superior stâng) în decurs de 20 de minute şi chiar în intervalul de 10 secunde.

Odontometria utilizată în studiul morfologiei dentare, dar şi în antropologie şi în medicina legală, beneficiază de posibilitatea efectuării măsurătorilor de precizie tridimensionale, prin proiecarea a două reţele optice suprapuse pe suprafaţa dentară studiată. Bratu (2) prezintă şi schema aparatului care este folosit în aprecierea tridimensională a unor detalii de relief dentar prin „moaraj".

Efectul stress-ului ocluzal asupra structurii amelo-dentinare îi face pe Wang şi Weiner (12), utilizând franjele moiré, să constate efectul demineralizant atât în zona de joncţiune amelo-dentinară cât şi la colet, ceea ce îi conduce la ipoteza de a considera lacunele cuneiforme ca o consecinţă a ocluziei traumatice.

În tehnologia protezelor dentare, fenomenul moiré este cel care a permis apariţia modernei tehnologii CAD/CAM. Începând de la amprenta optică, de fapt realizarea modelului electronic, până la elaborarea asistată de computer a aparatelor gnatoprotetice, unitare şi plurale - „puntea digitală" (6), mai recent chiar şi a aparatelor gnatoprotetice amovibile (9), posibilitatea de interpretare matematică a franjelor moiré, obţinute prin proiectarea a trei reţele optice, face operaţională conformarea prin tehnologie robotică a suprafeţelor aparatelor gnatoprotetice, care trebuie să fie congruente cu suprafaţa substructurii organice, respectiv cu a câmpului protetic. În cercetarea modificărilor structurale ale unor elemente de dimensiuni reduse ale aparatelor gnatoprotetice mixte, utilizarea micromăsurătorilor, posibile prin interpretarea franjelor moiré, a permis constatări semnificative (3).

BIBLIOGRAFIE

1. Billard M., *Traité élémentaire de physique*, Ed. Libr. Hachette, Paris, 1923, 707-710.
2. Bratu D., Romînu M. et al., *Aparatul dento-maxilar*, Ed. Helicon, Timişoara, 1997, 393-394.
3. Caputo A. A. et al., Small Specimen Strain Measurement by Moiré Fringes, *J Dent Res*, 1974, 53, 1, 98-103.
4. Ebbeni J., *Étude générale de phénomène de moirure*, Dissertation presentée pour l'obtention du grad de docteur en sciences physiques, Presses Universitaires de Bruxelles, 1969, 13-15.
5. English D. R. et al., Reproducibility of reported measurements of sun exposure in a case-control study. *Cancer Epid Prev*, 1998, 7, 10, 857-863.
6. Hellwig E. et al., *Einführung in die Zahnerhaltung*, Ed. Urban & Schwarzenberg, München, 1995, 213.
7. Kilpeläinen P. V. J. et al., Palatal Asimmetry in Cleft Palate Subjects, *Cleft Palate Craniofac*, 1996, 33, 6, 483-489.
8. Mocanu D. R., *Fenomenul moiré şi aplicaţiile lui în tensiometrie*, Ed. Tehnică, Bucureşti 1973, 53.
9. Nobuyuki S. et al., CAD-CAM Technology for Construction of Removable Partial and Complete Dentures, *Quint Dent Tech*, 1996, 21, 3, 375-392.
10. Studer S. P. et al., Quantitative Measurement of Volume Changes Induced by Oral Plastic Surgery, *J Periodont*, 1997, 68, 10, 950-962.
11. Trentini H. J. et al., The Application of Moiré Magnification to High-Resolution Studies of Human Premolar Eruption, *Arch Oral Biol*, 1995, 40, 7, 623-629.
12. Wang R. Z., Weiner S., Strain Structure Relations in Human Teeth Using Moiré Fringes, *J Biomech*, 1998, 31, 2, 135-141.
13. Yuen K. et. al., Evaluation of Facial Palsy by Moiré Topography Index, *Head & Neck Surgery*, 1997, 117, 5, 567-572.

RECENZIE

LAURA CIOBANU - „GHIDURI DE PRACTICĂ ŞI PROTOCOALE ÎN FIBROBRONHOSCOPIE"

Recent apăruta carte intitulată „Ghiduri de practică şi protocoale în fibrobronhoscopie" a doamnei şef lucrări Dr. Laura Ciobanu de la UMF „Gr. T. Popa" Iaşi reprezintă o contribuţie într-un domeniu modern al investigaţiei diagnostice şi abordului terapeutic în pneumologie, cel al endoscopiei bronşice.

Lucrarea, însumând 136 pagini, este structurată în două mari diviziuni, prima fiind consacrată ghidului propriu-zis de practică bronhoscopică, ce realizează o sinteză remarcabilă a bazelor anatomice, a semiologiei bronhoscopice, cu precizarea principalelor aspecte de bronhoscopie normală şi patologică, indicaţiile, contraindicaţiile, complicaţiile, anestezia necesară abordului endoscopic bronşic, expunerea în detaliu a modurilor diverse de aplicare a metodei.

Partea a doua a cărţii constituie o grupare a tuturor protocoalelor utile tehnicii de fibrobronhoscopie, începând cu indicaţiile metodei, premedicaţia şi anestezia, modalităţile de desfăşurare, indicaţiile pentru personalul din subordine, pentru colegii medici de familie, precum şi a modalităţilor de formulare a datelor examenului şi a protocolului de raportare pentru cancerul bronhopulmonar.

Scrisă într-un limbaj ştiinţific adecvat, lucrarea reuşeşte sistematizarea coerentă a unui bogat teritoriu bibliografic, de mare actualitate în domeniu. Condiţia grafică este excelentă şi planşele prezentate la sfârşitul cărţii contribuie substanţial la înţelegerea aspectelor normale decelate la examenul fibrobronhoscopic.

LAURA CIOBANU
GHIDURI DE PRACTICĂ
ŞI PROTOCOALE
ÎN FIBROBRONHOSCOPIE
fides

Prin modalitatea de concepţie şi realizare, cartea constituie o contribuţie de reală utilitate, pentru care editura Fides a reuşit redactarea într-o formă optimă.

Prof. Dr. George-Ioan Pandele
Şeful Clinicii a VI-a Medicală,
Spitalul Clinic Universitar Recuperare Iaşi
Medic primar interne, medic primar diabet,
nutriţie şi boli metabolice

AFECŢIUNI HEPATICE ÎN CURSUL SARCINII

Conducător ştiinţific : Prof.Dr.Dimitriu Ştefan, Prof.Dr.Lupaşcu Gheorghe
Doctorand : Mihaela Grigore

Afectarea ficatului în cursul sarcinii, a atras în ultimele două decenii atenţia lumii medicale, prin cel puţin două boli foarte complexe şi grave: sindromul HELLP (formă severă a preeclampsiei) şi forma fulminantă a hepatitei virale acute cu unul din ultimele trei tipuri de virusuri descoperite.

În partea generală (100 de pagini) sunt redate jaloanele de bază ale problemei, realizările şi perspectivele afecţiunilor hepatice la femeia gravidă, autoarea realizând o sinteză actuală şi completă a acestora. Pe lângă datele clasice de anatomie, fiziologie şi explorare ale ficatului sunt expuse şi aspecte extrem de actuale cu privire la transplantul hepatic şi sarcina, formele noi de hepatită virală descoperite asociate sau sindromul HELLP.

Partea personală, conţine 5 capitole ce se întind pe 160 de pagini şi sumează studiul clinico-statistic al celor mai frecvente afecţiuni hepatice întâlnite pe terenul particular al stării de gestaţie. De asemenea este prezentat şi un interesant model experimental care vizează elucidarea aspectelor etiopatogenice ale sindromului HELLP, sindrom de dată recentă, cu încă multiple necunoscute. Primul capitol al părţii personale se referă la studiul funcţiilor hepatice pe parcursul celor 3 trimestre ale sarcinii şi are drept scop evaluarea parametrilor hepatici normali, studiu efectuat pe 2 loturi (lotul I cu 146 gravide normale şi lotul martor cu 112 femei neînsărcinate şi fără afecţiuni hepatice în antecedente).La aceste paciente s-au investigat 13 parametri, iar studiul a arătat că în trimestrul III se poate înregistra un sindrom moderat de colestază. Capitolul al doilea este consacrat unui amplu şi interesant studiu al colestazei intrahepatice de sarcină efectuat pe 146 de gravide cu colestază de sarcină. Este propus şi un scor original de evaluare a severităţii colestazei, bazat pe patru caracteristici ale pruritului (debut, topografie, intensitate, caracter discontinuu sau permanent), scor ce se dovedeşte a fi util în monitorizarea afecţiunii precum şi a alegerii unei conduite terapeutice adecvate. Complicaţiile obstetricale de tipul naşterii premature şi suferinţă fetală au fost de două ori mai frecvente la gravidele cu colestază comparativ cu cele normale.

Capitolul al treilea studiază 102 gravide cu hepatite virale din punct de vedere epidemiologic, etiologic, evolutiv; hepatita virală a dus în 40 de cazuri la avort terapeutic, iar în trimestrele II şi III de sarcină s-a asociat cu o frecvenţă dublă a anemiei secundare şi o rată crescută de prurit gestaţional. Prezenţa hepatitei virale a determinat creşterea ratei unor complicaţii obstetricale precum hipotrofia fetală, naşterea prematură sau hemoragia la naştere.

Capitolul al patrulea, destinat sindromului HELLP subliniază aspecte atât clinice, paraclinice cât şi histologice şi terapeutice. Un aspect original şi important în acelaşi timp (dat fiind lipsa datelor din literatură cu privire la acest subiect) este reprezentat de studiul placentei în sindromul HELLP care a evidenţiat infarcte macroscopice şi microscopice, leziuni de necroză fibrinoidă şi de ateromatoză vasculară.

În ultimul capitolul este prezentată posibilitatea inducerii sindromului HELLP prin endotelină (cea mai puternică substanţă vasoconstrictoare cunoscută) la şobolan, demonstrând rolul vasoconstricţiei hepatice în apariţia acestuia.

Abordarea clară şi sintetică a subiectului, precizarea unor aspecte de importanţă clinică deosebită pentru o categorie largă de medici merită apreciată pozitiv şi dovedeşte încă o dată faptul că experienţa clinică se desăvârşeşte prin cercetarea fundamentală.

CONSIDERAŢII ETIOPATOGENICE, CLINICE, BIOLOGICE ŞI TERAPEUTICE ÎN ALOPECIA AREATA

Coordonator ştiinţific : Prof. Dr. Zenaida Petrescu
Doctorand : Gabriela Suditu

Teza de doctorat cuprinde studiul unei afecţiuni frecvent întâlnite în dermatologie, cu etiopatogenie incomplet elucidată, tratamentul fiind de aceea, de multe ori, cu rezultate decepţionante. În ciuda faptului că alopecia areata nu pune probleme din punct de vedere al prognosticului vital, ea afectează calitatea vieţii pacienţilor, prin implicaţiile psihice care le determină.

Partea generală a lucrării prezintă date din literatura de specialitate, referitoare la incidenţa alopeciei areata, etiopatogenie, histopatologia şi aspectele imunobiologice, formele clinice de boală şi terapie.

Partea personală cuprinde un studiu prospectiv, pe un lot de 80 de cazuri, cercetările fiind realizate după un protocol fixat de către autoare. O parte din datele obţinute au fost prelucrate statistic utilizând testul χ^2. Rezultatele acestui studiu sunt expuse în mai multe capitole fiind prezentate consideraţii despre aspectele clinice întâlnite şi date statistice; consideraţii despre implicarea factorilor de teren, a factorilor endocrini, declanşatori şi imunologici în etiopatogenia alopeciei areata; aspecte ale sindromului biologic şi a modificărilor histologice; rezultatele a trei scheme terapeutice. Pentru evidenţierea modificărilor histologice, autoarea a efectuat examene în microscopie optică convenţională, imunohistochimie şi imunofluorescenţă directă. Aceste investigaţii oferă o notă de originalitate lucrării, efectuarea concomitentă a celor trei metode fiind o premieră naţională.

Acest studiu a confirmat unele date din literatură, dar a evidenţiat şi aspecte noi şi anume faptul că stabilizarea clinică nu coincide cu stabilizarea imunologică; debutul brusc al bolii se asociază în majoritatea cazurilor cu o gravitate moderată şi evoluţie favorabilă, de asemenea este asociat statistic semnificativ cu prezenţa factorilor declanşatori, spre deosebire de debutul progresiv. Modificările imunologice evidenţiate prin explorările paraclinice dovedesc că, în etiopatogenia bolii sistemul imun, atât umoral cât şi celular, are un rol determinant.

Lucrarea este o veritabilă monografie asupra alopeciei areata, având un conţinut de valoare, un stil clar, elemente originale, o bibliografie amplă.

TEZE DE DOCTORAT

CERCETĂRI PRIVIND INDICAŢIILE ŞI LIMITELE TRATAMENTULUI HOMEOPATIC ÎN PSIHIATRIE

Conducător ştiinţific : Prof.Dr. Constantin Romanescu
Doctorand : Tetraru Mihai

De-a lungul timpului, în medicină s-au conturat, în ansamblu, două mari curente cu rădăcini adânci în însăşi filozofia existenţei. Pe de o parte s-a dezvoltat vindecarea pe calea experienţei ştiinţifice, a sintezei chimice etc., iar pe de altă parte, a existat întotdeauna o atitudine de cooperare cu natura, de întărire a organismului, pe baze practice şi nu coordonată din laborator. În acest ultim curent, numit medicină naturistă, intră şi homeopatia, care abordează omul în ansamblu, fără disocierea psihicului de somatic, temă care constituie subiectul acestei teze.

Referindu-ne la principiile generale teoretice, am notat ca element fundamental pentru filosofia acestui sistem existenţa unei ierarhizări specifice "construcţiei" fiinţei umane, ierarhie care distinge trei nivele : mental (cognitiv), emoţional (afectiv) şi fizic.

În homeopatia contemporană, specialiştii lucrează plecând de la următoarele principii fundamentale, care în formulare clasică sunt cele de mai jos :

Legea I. *Similia similibus curantur* (Cui pe cui se scoate.).

Legea II. Acţiunea si reacţiunea sunt egale şi de sens opus.

Legea III. Cantitatea de acţiune necesară pentru a provoca o schimbare oarecare în natura este cea mai mică posibilă.

Pentru a urmări posibilităţile aplicării similiremediilor în psihiatrie, am examinat 96 de pacienţi cu diverse tulburări. Am considerat deosebit de utilă includerea şi a unui lot format numai din pacienţi abordaţi convenţional. Menţionăm că toţi pacienţii supuşi tratamentului homeopatic au fost preveniţi asupra acestei terapii, explicându-li-se lipsa de nocivitate şi necesitatea unei cooperări sintonice cu medicul.

Pe loturi semnificative statistic, pacienţii trataţi prin metoda homeopatică au prezentat o evoluţie mai bună decât cazurile care au fost tratate doar cu psihotrope.

Studiul întreprins sugerează necesitatea unei abordări ştiinţifice şi oficializate a homeopatiei şi în România.

TEZE DE DOCTORAT

CONSIDERAŢII PRIVIND EDIFICAREA SISTEMULUI ARTEREI CEREBRALE MIJLOCII ÎN PERIOADA PREGIRALĂ A MORFOGENEZEI EMISFERELOR CEREBRALE

Conducător ştiinţific : Prof. dr. Dan Ştefan Antohe
Doctorand : Horaţiu Varlam

Scopul lucrării noastre constă în evaluarea calitativă şi cantitativă corelativă a evoluţiei sistemului arterei cerebrale mijlocii şi a modificărilor apărute pe feţele laterale ale emisferelor cerebrale pe parcursul celor 8 săptămâni (13-21) care preced etapa girală a telencefalizării.

Material şi metode. Am utilizat pentru lucrarea de faţă un material anatomic constând, în final, din 313 feţi repartizaţi, în funcţie de vârsta fetală, în trei loturi : 13-15 săptămâni (162 emisfere cerebrale), 16-18 săptămâni (208 emisfere cerebrale), şi 19-21 săptămâni (217 emisfere cerebrale).

Pentru aprecierea morfometrică a evoluţiei fosei laterale în raport cu creşterea ariei feţei superolaterale a emisferei cerebrale, caracteristică procesului de telencefalizare, am stabilit o serie de parametri liniari şi de suprafaţă, pe care i-am analizat comparativ la cele trei loturi. Pentru emisfera cerebrală, ei sunt reprezentaţi de diametrul polar fronto-occipital, diametrul vertical maxim şi aria feţei superolaterale, iar pentru fosa laterală, de marginile acesteia (temporală, anterosuperioară, apertura temporo-orbitală) şi de aria sa.

Sistemul arterei cerebrale mijlocii a fost pus în evidenţă prin injectarea, pe diferite căi, a unui amestec de gelatină-tuş de China sau a unor mase plastice. A rezultat un număr de 35.065 segmente arteriale injectate convenabil, (4.050 pentru lotul 1, 14.834 pentru lotul 2 şi 14.181 pentru lotul 3) care ne-au permis să punem în evidenţă tipurile de ramificare succesivă a ramurilor arterei cerebrale mijlocii, unghiurile dintre segmentele arteriale, diametrele proximal şi distal, suprafaţa de înfăşurare şi volumul acestora.

Imaginile obţinute la microscopul operator Zeiss au fost achiziţionate cu ajutorul liniei video Sony şi a programului Videomachine.

Analiza morfometrică a fost realizată utilizând programului KS-300 în cadrul căruia am elaborat, în colaborare cu filiala Zeiss din Viena, două macrouri, utilizate în două variante, automată şi interactivă (precizia de măsurare 0,02 mm).

Datele obţinute au fost supuse unei analize statistice multivariate, comparativ pe cele trei loturi, care a permis stabilirea unor indici de apreciere a creşterii segmentelor arteriale în fiecare dintre sistemele arterei cerebrale mijlocii.

Rezultate şi discuţii.

Modificări evolutive ale feţei superolaterale a emisferei cerebrale

Aspecte calitative. Fosa laterală apare iniţial ca o depresiune ştearsă situată în partea anteroinferioară a feţei superolaterale a emisferei cerebrale, pentru ca, apoi, odată cu edificarea opercuilor lobilor acesteia, ea să se adâncească treptat şi să fie delimitată de margini bine reprezentate. Apertura temporo-orbitară (sylviană), poate fi considerată "hilul" emisferei cerebrale şi se va dovedi a fi un reper important în aprecierea morfometrică evolutivă a fosei laterale. Concomitent cu adâncirea fosei laterale, se constată şi tendinţa de închidere a acesteia, ce are drept consecinţă "ascunderea" arterei cerebrale mijlocii şi a trunchiurilor sale în profunzimea fisurii laterale. Edificarea fisurii laterale reflectă, astfel, etapele procesului, mai complex, de telencefalizare. Din punct de vedere funcţional, se poate considera că fosa laterală reprezintă o zonă de pasaj arterial spre faţa superolaterală a emisferei cerebrale, extensie a hilului emisferei cerebrale, situat în partea anterioară a marginii inferioare a acesteia.

Aspecte cantitative. Evoluţia diametrului polar fronto-occipital şi a celui vertical maxim, sugerează ritmul constant al creşterii creierului fetal. Închiderea fosei laterale, odată cu derularea procesului de telencefalizare, este sugerată de micşorarea aperturii temporo-orbitare, ea fiind considerată parametrul cel mai fidel care obiectivează acest proces. Analiza parametrilor de suprafaţă pune în evidenţă scăderea constantă şi progresivă a ariei fosei laterale prin alunecarea operculară, în contrast cu creşterea lentă a suprafeţei laterale a emisferei cerebrale.

Anatomia evolutivă a sistemului arterei cerebrale mijlocii

Aspecte calitative. Analiza desenului vascular de pe suprafaţa feţei superolaterale a emisferei cerebrale, ne-a permis încadrarea sistemului arterei cerebrale mijlocii într-un model de pedigree arterial, cu 7-12 generaţii de ramuri pentru care am adoptat o nomenclatură comparabilă cu *Nomina Anatomica* şi reproductibilă pe toate sistemele arteriale cerebrale. Sistemul arterei cerebrale mijlocii este, astfel, alcătuit din segmente arteriale ramificate dichotomic care au fost încadrate în patru subsisteme.

Aspecte cantitative. Din datele rezultate în urma măsurătorilor efectuate pe cele 3 loturi, se poate afirma că suprafaţa laterală a emisferei cerebrale este acoperită de o reţea arterială a cărei lungime totală creşte semnificativ odată cu înaintarea în vârstă, rata de creştere fiind ceva mai mare între primele două loturi. Această sporire a numărului de segmente arteriale se explică prin procesul de colateralizare arterială, care însoţeşte creşterea emisferei cerebrale din timpul telencefalizării. În acelaşi sens, se remarcă o creştere de aproximativ 4 ori a suprafeţei de înfăşurare a segmentelor arteriale între primele două loturi şi doar o dublare a valorilor acestui parametru între loturile 2 şi 3.

Date interesante am obţinut prin raportarea suprafeţei segmentelor arteriale la suprafaţa emisferei cerebrale. Procesul de apariţie şi creştere a ramurilor sistemului arterei cerebrale mijlocii, precum şi generarea ramurilor colaterale sunt foarte evidente între loturile 1 şi 2 când suprafaţa de înfăşurare creşte foarte mult.

În schimb, volumul total al segmentelor arteriale creşte semnificativ între loturile 2 şi 3, odată cu apariţia ramurilor perforante şi necesitatea asigurării unei perfuzii suficiente pentru straturile corticale pe cale de constituire.

Suprafaţa totală de înfăşurare a sistemului arterei cerebrale mijlocii reprezintă zona activă, *de tip germinativ*, a suprafeţei emisferei cerebrale, care poate fi corelată strâns cu procesul de corticalizare şi mai puţin cu creşterea în valoare absolută a suprafeţei emisferice. În condiţiile existenţei unei reţele arteriale definită geometric, creşterea considerabilă a volumului arterial total întăreşte ipoteza dependenţei colateralizării sistemului arterei cerebrale mijlocii de dezvoltarea laminelor corticale subjacente.

Originalitatea lucrării constă, în primul rând în abordarea în premieră a problemelor de biometrie cerebrală fetală evolutivă şi comparativă pe stadii de dezvoltare. Descrierea evolutivă a fosei laterale, cu introducerea unor noţiuni anatomice ca *pintene rolandic* şi *apertura temporo-orbitară*, precum şi imaginarea şi descrierea *pedigree*-ului sistemului arterei cerebrale mijlocii la făt cu analiza morfometrică şi statistică multivariată a segmentelor arteriale, reprezintă o prioritate în literatura anatomică actuală. Tehnica originală de analiză morfometrică a structurilor biologice elaborată a fost, ulterior, preluată şi de alţi cercetători, aceasta confirmând-i încă o dată valoarea ştiinţifică.

TEZE DE DOCTORAT

CERCETĂRI CLINICO-MORFOLOGICE ÎN DISTROFIILE MUSCULARE PROGRESIVE

Conducător ştiinţific : *Prof. Dr. doc. Gioconda Dobrescu*
Doctorand : *Filip Carmen Nicoleta*

Teza de doctorat a doamnei Carmen Nicoleta Filip, şef lucrări Clinica II Neurologie - Facultatea de Medicină Stomatologică, intitulată ***"Cercetări clinico-morfologice în distrofiile musculare progresive"*** abordează o temă interesantă privind studiul distrofiilor musculare progresive, de mare actualitate atât pentru domeniul clinic cât şi pentru cel paraclinic.

Distrofiile musculare progresive se află şi astăzi în atenţia cercetătorilor atât datorită unor dificultăţi de diagnostic cât şi a evoluţiei lor nefavorabile şi invalidante, dar mai ales prin posibilităţile de diagnostic precoce oferite de unele investigaţii moderne, în special cele din domeniul geneticii. De aici, importanţa urmăririi şi dispensarizării cazurilor şi eventual a profilaxiei bolii. Lucrarea a luat în studiu 67 de cazuri de distrofie musculară progresivă, urmărite în perioada 1 ianuarie 1990 - 1 ianuarie 2001, investigate printr-o metodologie complexă : examen clinic, biochimic, electromiografic, electro- şi echocardiografic, histopatologic, statistic.

Lucrarea cuprinde 199 de pagini, este structurată în 14 capitole, se încheie cu un număr de 9 concluzii şi se bazează pe o informaţie bibliografică însumând 180 de titluri. Lucrarea conţine un număr de 68 de figuri, din care 12 reprezentări schematice, 8 reprezentări grafice şi 48 de imagini fotografice (dintre care 22 imagini de microscopie optică, obţinute prin metode convenţionale şi prin imunohistochimie şi 21 imagini de microscopie electronică). Există şi un număr de 5 tabele.

În partea generală doctoranda prezintă stadiul actual al cunoştinţelor privind : histogeneza şi histologia muşchiului scheletal, mecanismul contracţiei musculare, clasificarea, etiopatogenia şi genetica distrofiilor musculare progresive, aspectele clinice, aspectele paraclinice, subliniind în mod special datele privind morfopatologia, ca şi ultimele achiziţii obţinute prin metodele imagistice moderne. Partea generală se încheie cu capitolul VII care discută tratamentul şi sfatul genetic în distrofiile musculare progresive.

În partea personală doctoranda analizează statistic cazurile studiate, urmărind o serie de parametri clinici şi paraclinici. Investigaţiile morfologice sunt realizate prin metode complexe, de microscopie de rutină, imunohistochimice şi electronomicroscopice.

Sunt selectate pentru fiecare grupă de afecţiuni cazuri reprezentative, fiind ilustrate atât aspectele clinice cât şi cele morfologice.

Doctoranda urmăreşte în permanenţă corelaţiile clinico-morfologice, subliniind în repetate rânduri importanţa lucrului în echipă, diagnosticul clinic fiind confirmat prin datele oferite de biochimist, morfolog, exploraţionist.

Deşi aspectele morfologice sunt în mare măsură comune pentru majoritatea distrofiilor musculare luate în studiu, ele sunt deosebit de utile, nu atât pentru stabilirea diagnosticului, cât pentru precizarea etapei de evoluţie a maladiei.

Lucrarea se constituie într-o pledoarie pentru introducerea, ca metodă de rutină, a investigaţiilor genetice, în vederea depistării precoce a cazurilor şi utilizării sfatului genetic. Totodată se impune necesitatea unui program de reabilitare medicală, socială şi psihologică ţinând cont de caracterul invalidant al afecţiunii, ca şi recomandarea unui program terapeutic pe termen lung.

Lucrarea este bogat şi demonstrativ ilustrată, se bazează pe o bibliografie consistentă şi ajunge la concluzii pertinente.

Rezultatele obţinute, interpretarea lor ca şi concluziile formulate conferă lucrării o valoare ştiinţifică teoretică şi practică deosebită, fiind utilă specialiştilor şi cercetătorilor din multiple domenii.

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

AL 83-LEA CONGRES AL ASOCIAŢIEI MORFOLOGILOR AL 12-LEA CONGRES EUROPEAN DE ANATOMIE

În perioada 23-26 mai 2001 s-au desfăşurat la Lyon (Franţa) lucrările a două mari congrese de anatomie: Congresul anual al Asociaţiei Morfologilor (denumirea actuală a Asociaţiei Anatomiştilor Francofoni), ajuns în acest an la a 83-a ediţie, şi Congresul European de Anatomie, ce are loc o dată la 3 ani.

În frumosul oraş situat pe malurile a două dintre marile fluvii ale Hexagonului, Rhone şi Saone, şi-au dat întâlnire anatomişti din 19 ţări.

Lucrările celor două manifestări ştiinţifice de prestigiu ale anatomiştilor s-au desfăşurat la Facultatea de Medicină a Universităţii Claude Bernard din Lyon, având ca preşedinţi de onoare pe profesorul Jean-Pierre Neidhardt şi pe doamna Helene Pellet, decanul faculăţii. Pe parcursul a 3 zile a avut loc un adevărat „maraton" de comunicări ştiinţifice, în cele 3 săli puse la dispoziţie de organizatori susţinându-se peste 140 de comunicări orale. Pe panourile din holul facultăţii au fost prezentate 71 de postere, 41 la secţiunea anatomie şi 30 la secţiunea histologie. Pe toată durata congreselor au putut fi vizionate 6 prezentări video. Cu mare interes au fost urmărite prezentările care demonstrează pătrunderea tot mai mare a tehnicilor de imagistică în cercetarea antomică, precum şi a metodelor informatice care permit obţinerea de modele tridimensionale şi analize morfometrice. O temă mult aşteptată a fost cea legată de găsirea unor metode noi, cu eficacitate sporită; în învăţământul anatomic. Plecând de la regretul unanim faţă de numărul insuficient de ore de disecţie alocate de programele de învăţământ din majoritatea universităţilor de medicină şi subliniindu-se utilitatea programelor asistate pe calculator în reprezentarea structurilor şi raporturilor anatomice, s-a concluzionat că, totuşi, contactul nemijlocit al studentului cu piesa anatomică este modalitatea indispensabilă pentru a înţelege alcătuirea corpului omenesc şi pentru a pregăti abordarea acestuia din punct de vedere clinic.

România a fost reprezentată de un număr mare de comunicatori (locul 2 ca număr de participanţi, după ţara organizatoare). Prezenţa românească la congresele de anatomie internaţionale este constantă începând din 1993, în ultimii 7-8 ani anatomiştii români fiind prezenţi, cu comunicări orale sau postere la principalele manifestări ştiinţifice de specialitate. Recunoaşterea valorii lucrărilor şi a seriozităţii participării la astfel de întâlniri s-au concretizat, în acest an, prin includerea profesorului V. Niculescu (Timişoara) în comitetul de organizare a celor două congrese (singurul reprezentant al unei alte ţări decât cea organizatoare) şi prin prezenţa doamnei conf. matem. Georgeta Nataşa Macovei (Disciplina de Informatică Medicală) în calitate de moderator la secţiunea de comunicări orale „Modelarea corpului uman". S-au bucurat de un real interes comunicările orale susţinute de prof. P. Bordei, dr. Elena Şapte, (Constanţa), prof. D Şt. Antohe, dr. H. Varlam, conf. Georgeta Nataşa Macovei (Iaşi). La secţiunea postere (anatomie şi histologie) au fost susţinute de către autori 10 lucrări ale anatomiştilor români: P. Bordei, Elena Şapte, Steliana Popescu, Mihaela Hâncu-Mehedinţi, (Constanţa), V. Niculescu, P. Matusz, (Timişoara), Mădălina Mereuţă, Cristina Furnică (Iaşi), H. Stan (Cluj).

În toate cazurile au fost apreciate modalitatea de abordare a subiectului comunicării precum şi calitatea prezentării, atât a celor orale cât şi a posterelor. Aceasta a făcut ca, în final, la şedinţa plenară a Asociaţiei Morfologilor, să fie lansată propunerea de organizare a congresului asociaţiei din anul 2003 la Iaşi.

Dr. Horaţiu Varlam

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

A III-A CONFERINŢĂ NAŢIONALĂ A SOCIETĂŢII ROMÂNE DE FARMACOLOGIE, TERAPIE SI TOXICOLOGIE CLINICĂ

Între 25 - 27 mai 2001 s-a desfăşurat "A III -a Conferinţă Naţională a Societăţii Române de Farmacologie, Terapie şi Toxicologie Clinică". Conferinţa, prima din acest secol, a coincis cu a 120-a aniversare de la înfiinţarea învăţământului de farmacologie si farmacoterapie la Iaşi .

Pe parcursul conferinţei s-au desfăşurat 3 mese rotunde:

"Actualităţi în toxicologia clinică - Moderator: Prof. dr. V. Voicu

"Farmacodependenţe" - Moderator: Prof. dr. M. Nechifor

"Progrese în terapia anti-inflamatorie , analgezică şi anti reumatismală - Moderator: Prof. dr. R. Chiriac, Prof dr. O.C. Mungiu.

În programul conferinţei au fost incluse 145 lucrări poster ale unor autori din centrele medicale universitare din ţară şi din Republica Moldova.

În timpul conferinţei s-a desfăşurat de asemenea cursul "Educaţia continuă în farmacologie si toxicologie", coordonat de Prof. dr. V. Voicu. Cursul a prezentat expuneri pe teme ca:

- Receptorii pentru angiotensina II ca ţintă pentru medicamente (Prof. dr. V. Voicu şi M.E. Hinescu- Bucureşti)
- Implicarea receptorilor imidazolinici în patologie şi terapie (Prof. dr. M. Nechifor, Iaşi)
- Receptorii opioizi (Prof. dr. I. Fulga, Bucureşti)
- Noi dimensiuni în terapia cu opioizi (Prof. dr. O. C. Mungiu, Iaşi)
- Progrese în utilizarea terapeutică a anticorpilor (Prof. dr. V. Stroescu, I. Fulga, L. Filip, Bucureşti)
- Mecanisme implicate în aritmiile centrale - implicaţii terapeutice (Prof. dr. B. Cuparencu. Cluj Napoca)
- Farmacologia bazată pe dovezi clinice (în domeniul cardiovascular) (Prof. dr. Aurelia N. Cristea, Bucureşti)
- Implicaţii ale farmacocineticii în terapia medicamentoasă (Prof. dr. S. Leucuţa, Cluj Napoca)

Cursul şi mesele rotunde au fost deosebit de interesante şi animate de participanţi activi. Discuţiile au subliniat progresul rapid al farmacologiei şi farmacoterapiei, 2 din cele mai dinamice domenii ale medicinei. S-au accentuat eforturile depuse de colectivele de cercetare româneşti în acest domeniu şi existenţa unor multiple colaborări cu alte ramuri ale medicinei.

Interrelaţii tot mai mari între farmacologie, genetică, imunologie, biochimie cu reflectarea directă în progresul farmacoterapiei au fost evidenţiate la această conferinţă naţională. Nu au fost omise eforturile farmacologilor de a se implica în promovarea pe piaţa românească a unor medicamente mai bune, compatibile cu normele europene în acest domeniu, eforturi în testarea eficienţei terapeutice şi studii de bioechivalenţă. Este de menţionat prezenţa unor importanţi producători de medicamente la această reuniune ştiinţifică.

Rezumatele au fost publicate într-un număr special al revistei "Terapeutică, Farmacologie si Toxicologie clinică ".

Organizată cu un an înaintea Congresului Internaţional de Farmacologie de la San Francisco, "A III-a Conferinţă Naţională a Societăţii Române de Farmacologie, Terapie si Toxicologie Clinică" reprezintă un moment de evaluare a cercetării ştiinţifice în acest domeniu şi a căilor de urmat pentru o prezenţă crescută la manifestările internaţionale majore din acest domeniu.

Prof. dr. Mihai Nechifor

THE IInd MEDITERRANEAN MEETING "NEW PERSPECTIVES IN DRUGS CONTROLLED RELEASE", 28-29 APRIL 2001, ATHENS

In the Greek capital has took place at the end of April the 2nd Mediterranean Meeting, simultaneously with the "Xth Panhellenic Congress of Pharmacokinetic sciences" - "New perspectives in controlled release". The Congress underlined the tendencies in drugs' controlled release at the beginning of a new century.

The introductory sentence was that drugs' controlled release is one of the most important ways of improving pharmacotherapy and one of the major pathway in drugs currently research. This scientific meeting was of a great level and had participants from many European countries, USA, Israel.

During congress was taken place 8 plenary lectures, 24 oral presentations and 42 posters. Among plenary lectures we mention:

- use of polyesters from lactides and glycolides microspheres for administration in therapy of some LHRH analogues like leuprolide and ornitide. (DeLuca P et al., USA)
- bioadhesive nanoparticles used for drug release in some areas of digestive tube (Irache et al., Spain)
- the use of scleroglucan (a microbial polysacharide) for drugs controlled release (Franco et al., Italy)
- the caragenan value in creating matrix for diltiazem controlled release (Carla Caramela, Italy)

A significant progress was shown by S. Cohen et al (Israel) regarding use of microspheres from biodegradable polymers for controlled release of some IL-1 antagonist, very useful in the treatment of rheumatoid arthritis .

Other papers presented some oral drug delivery systems (Chronotropic ^{R}) (Alessandra Maroni et al, Italia) and the possibility to release dexametasone controlled at the stents level (applied intravasculary in cardiology) (Kalinteri et al, Greece). A lecitine organogel is used for transdermic release of some drugs. Olga Gartzi et al (Italy) presented arsonolyposomes as a new class of lyposomes with potential use in antineoplasic therapy. A very interesting part of this scientific meeting was dedicated to viral and non-viral vectors for genes , an essential element for gene's therapy success.

All together, papers have shown there is much interest in this area.

There were very interesting data about aerosols administration fixed on nanoparticles of cyclodextrans as an alternative way to administrate insulin (Nano R et al, Portugal).

Beginning of XXI century find international scientific community in a search for increasing pharmacotherapy performance and one of the way is undoubtedly drugs' controlled release.

Prof. Dr. Mihai Nechifor

SIMPOZIONUL „CANCERUL BRONHO-PULMONAR : PROGRESE ŞI ATITUDINI ACTUALE"

IAŞI 31 MAI-1 IUNIE 2001

UN CONSENS TERAPEUTIC NAŢIONAL

În perioada 31 mai-1 iunie 2001 la Iaşi în noul „World Trade Center" şi sala „Iustin Moisescu" a Mitropoliei Moldovei şi Bucovinei s-a desfăşurat Simpozionul Naţional cu tema : „*Cancerul bronho-pulmonar : progrese şi tendinţe actuale*" organizat de Disciplina de Oncologie a U.M.F." Gr. T. Popa", Clinica de Oncologie Generală şi Radioterapie a Spitalului „Sf. Spiridon" Iaşi, Liga de Luptă contra Cancerului „Moldavia" şi revista British Medical Journal- ediţia de limbă română.

Bucurându-se de participarea a peste 200 de participanţi şi desfăşurată în ambianţă agreabilă a Iaşului începutului de iunie, manifestarea a avut ca punct de interes o problemă prioritară a oncologiei contemporane : problemele de tratament a cancerului bronho-pulmonar, repetând experienţa Simpozionului cu aceeaşi temă din 1996.

Conform conceptului actual de abordare pluridisciplinară a cancerului bronho-pulmonar (CBP), programul simpozionului a inclus importante secţiuni de discuţie precum :

- Dileme diagnostice în cancerul bronho-pulmonar (Conf. Dr. T. Mihăescu - Clinica Pneumo-ftiziologică Iaşi)
- Noi tipuri de intervenţie chirurgicală în cancerele bronho-pulmonare (Conf. Dr. I. Cordoş - Institutul Naţional „M. Nasta" Bucureşti)
- Probleme de radioterapie actuală în cancerele bronho-pulmonare (Prof. Dr. E. Bild - Clinica Oncologică Iaşi şi dr. Petronela Rusu - Institutul Oncologic „I. Chiricuţă" Cluj- Napoca)
- Tratament asociat chimio-radioterapic actual în cancerele bronho-pulmonare non-microcelulare în stadiile III (dr. M. Dediu - Institutul Oncologic „Al. Trestioreanu" Bucureşti)
- Tratamentul sistemic în cancerele bronho-pulmonare metastatice (dr. T. Ciuleanu - Institutul Oncologic „I. Chiricuţă" Cluj-Napoca)
- Abordul terapeutic al cancerelor bronho-pulmonare microcelulare (dr. L. Miron - Clinica Oncologică - Spitalul „Sf. Spiridon" Iaşi)
- Aspecte de calitate a vieţii şi tratamentele paliative în cancerele bronhopulmonare (dr. S. Donea - Institutul Oncologic „Al. Trestioreanu" Bucureşti)

Strâns integrat în program, trei Simpozioane-satelit organizate de firmele producătoare de medicaţie oncologică au venit să completeze armonios tematica abordată :

"Gemzar- o nouă dimensiune în terapia actuală a cancerelor pulmonare" - firma Eli- Lilly

"Navelbine în terapia cancerelor pulmonare avansate" - firma Pierre Fabre - Franţa

"Bonefos - în ameliorarea calităţii vieţii la pacienţii neoplazici"- firma Shering A.G.

Punctul de interes crescut a fost reprezentat de „consensul zilei" : o dezbatere animată a celor ce au susţinut prezentări şi lecţii, care a încercat să definească standardul actual de tratament al cancerului bronho-pulmonar în România anului 2001. Elementele de consens stabilite de lucrările Simpozionului „Cancerul bronho-pulmonar : progrese şi tendinţe actuale" de la Iaşi sunt următoarele :

Cancerul bronho-pulmonar determină mai multe decese decât cancerele de sân, prostată şi colon împreună. În ciuda progreselor înregistrate în descifrarea mecanismelor carcinogenezei şi a diagnosticului imagistic, procentele de vindecare ale cancerului pulmonar rămân scăzute : 13%, astăzi, faţă de 5%, în urmă cu 30 ani, constatându-se un progres minim în depistarea precoce şi tratamentul formelor avansate de boală. Peste 70% din pacienţii cu CBP se prezintă cu forme avansate de boala la momentul diagnosticului iar dintre aceştia 90% nu vor supravieţui peste 1 an. Organizaţia Mondială a Sănătăţii apreciază ca aproape 6 milioane de noi pacienţi sunt diagnosticaţi anual cu CBP din care 2/3 mor din aceasta cauză.

Peste 90% din pacienţii cu cancere pulmonare prezintă un istoric personal de fumat. Riscul cumulativ de apariţie a CBP în populaţia generală la indivizii cu vârste peste 74 de ani este de 10-15% pentru cei ce au fumat unul sau mai multe pachete/an/zi.

TRATAMENTUL STADIULUI I DE CANCER BRONHO-PULMONAR NON-MICROCELULAR (T1, N0, M0 SAU T2, N0, M0)

Chirurgia este tratamentul de elecţie pentru pacientii in stadiul I de cancer bronho-pulmonar non-microcelular (CBPNS). Evaluarea atentă preoperatorie a statusului funcţional al pacientului, în special a rezervei pulmonare este esenţiala în stabilirea indicaţiei chirurgiei. Pacienţii cu funcţie pulmonară alterată pot fi trataţi prin segmentectomie sau rezecţie limitată a tumorii primare.

Pentru pacienţii cu cancere non microcelulare în stadiul I, opţiunile terapeutice sunt :

Lobectomie sau segmentectomie dacă este adecvată.

Radioterapie cu intenţie curativă (pentru pacienţii rezecabili, dar care prezinta contraindicaţii medicale pentru operaţie).

Chimioterapie adjuvantă dacă tumora este disecată fără margini de securitate oncologică.

STADIUL II CANCER BRONHO-PULMONAR NON-MICROCELULAR (T1, N1, M0 SAU T2, N1, M0 SAU T3, N0, M0)

Chirurgia este tratamentul de elecţie pentru pacienţii cu stadiul II cancer bronho-pulmonar non-microcelular. Pacienţii inoperabili din stadiul II şi cu rezervă pulmonară suficientă pot fi trataţi prin radioterapie cu intenţie curativă . Dintre pacienţii cu status de performanţă excelent supravieţuiesc la 3 ani un procent de 20% dacă este realizată o cură completă de radioterapie cu intenţie curativă. În stadiul II, CBPNS pot fi propuse urmatoarele opţiuni terapeutice cu rezultate echivalente :

Lobectomie sau segmentectomie sau rezecţie limitată, cu reconstrucţie când aceasta este posibilă şi radioterapie adjuvantă mai ales în condiţiile absenţei unui examen anatomo-patologic adecvat (statusul marginilor de rezecţie tumorală).

Radioterapia cu intenţie curativă (la pacienţii rezecabili dar care prezintă contraindicaţii medicale pentru intervenţie).

STADIUL IIIA CANCER BRONHO-PULMONAR NON-MICROCELULAR (T1, N2, M0 SAU T2, N2, M0 SAU T3, N1, M0 SAU T3, N2, M0)

În funcţie de circumstanţele clinice, principalele forme de tratament preconizate la pacienţii cu stadiul IIIA cancer bronho-pulmonar non-microcelular (CBPNS) sunt : radioterapia, chimioterapia, chirurgia si combinatiile acestor metode.

Asocierea chimioterapiei la radioterapie a determinat creşterea supravieţuirii în studiile clinice prospective care au utilizat regimuri moderne de chimioterapie bazate pe Cisplatin.

Asocierea terapeutică a chimioterapiei neoadjuvante cu chirurgia şi/sau iradierea toracică trebuie luată în considerare la pacienţii cu status de performanţă bun aflaţi în stadiul IIIA CBPNS.

Deşi majoritatea studiilor retrospective sugerează că radioterapia *postoperatorie* poate ameliora controlul local la pacienţii cu afectare ganglionară operaţi curativ, acest tratament rămâne controversat dacă poate ameliora supravieţuirea. Nici o formă de imunoterapie nu a demonstrat un beneficiu semnificativ pâna în acest moment în tratamentul CBPNS .

În stadiile IIIA de CBPNS opţiunile terapeutice pot fi :

Chirurgie singură în cazuri atent selectate

Chimioterapia asociată cu alte metode

Chirurgia asociată cu radioterapie postoperatorie, mai ales cu status N2.

Radioterapie singură

STADIUL IIIB CANCER BRONHO-PULMONAR NON-MICROCELULAR (ORICE T,N3,M0, T4 ORICE N M0)

Pacienţii cu stadiul IIIB de cancer bronho-pulmonar non-microcelular (CBPNS) nu beneficiază de chirurgie singură şi cel mai bun tratament este asigurat de chimioterapie iniţială, chimioterapie plus radioterapie, sau radioterapia singură, în funcţie de localizarea afectării tumorale şi *statusul* de performanţă. Majoritatea pacienţilor cu status de performanţă excelent trebuie trataţi prin terapii multimodale.

Majoritatea studiilor randomizate cu pacienţi nerezecabili cu stadiul III CBPNS au arătat că tratamentul cu chimioterapie secvenţială sau concurentă cu scheme pe baza de Cisplatin şi iradiere toracică este asociat cu o supravieţuire superioară comparativ cu tratamentul bazat doar pe radioterapie.

Opţiuni terapeutice :

Radioterapie singură.

Chimioterapie asociată cu radioterapie.

Chimioterapie şi radioterapie simultană, cu rezultate mai bune dar recomandabile numai la pacienţii cu stare generala bună, fără alte boli asociate.

STADIUL IV CANCER BRONHO-PULMONAR NON-MICROCELULAR (ORICE T, ORICE N, M1)

La majoritatea pacienţilor cu stadiul IV de CBPNSC, tratamentul de elecţie este chimioterapia primară.

În unele situaţii cu totul particulare, când localizarea metastazelor este unică (ex. metastaza cerebrală) se poate trata curativ, fie prin chirurgie, fie prin radioterapie.

În stadiile IV de CBPNS, obţiunile terapeutice pot fi :

Radioterapie externă, în special pentru ameliorarea simptomatologiei produse de creşterea tumorală.

Chimioterapie ; următoarele regimuri sunt asociate cu supravieţuiri similare :

Cisplatin plus Vinorelbine, sau Cisplatin şi Vinorelbin (Navelbin)

Cisplatin plus Paclitaxel

Cisplatin plus Gemcitabine

Carboplatin plus Paclitaxel

Asociaţia Cisplatin-Etoposid este recomandată în situaţiile în care examenul histopatologic este incert în a diferenţia între formele non-microcelulare şi cele microcelulare.

Trialuri clinice ce evalueaza rolul noilor regimuri de chimioterapie.

Terapia laser endobronşică şi/sau brahiterapie pentru leziunile obstructive.

În ciuda unui modest grad de eficacitate, metaanaliza a opt trialuri în care chimioterapia pe bază de Cisplatin a fost comparată cu *tratametul simptomatic* optim a indicat un beneficiu clar al chimioterapiei. Aceasta s-a tradus într-un echivalent de amelioarare absolută a supravieţuirii cu 10% la 1 an (de la 10% cu tratamentul simptomatic la 20-25% cu asociaţiile cu Cisplatin) sau cu o creştere a supravieţuirii medii cu 6 săptămâni.

Introducerea noilor agenţi terapeutici în asociaţie cu cei consideraţi standard sau identificarea de noi mijloace terapeutice rămâne o prioritate atât pentru cercetători cât şi pentru oncologii practicieni. Trebuie subliniată încă odată, importanţa pe care o reprezintă includerea pacienţilor în număr cât mai mare în studiile clinice, singure capabile să aducă răspunsurile la multiplele întrebări pe care terapia cancerelor pulmonare avansate continuă să le suscite.

În acest sens, manifestarea „ Cancerul bronho-pulmonar : progrese şi tendinţe actuale", Iaşi, 31 mai- 1 iunie 2001 a reprezentat o necesară oportunitate de comunicare între specialiştii din întreaga ţară angajaţi în îngrijirea pacienţilor cu neoplazii pulmonare.

Dr. Lucian Miron

NOUTATE

MONOTERAPIA CU MYCOPHENOLATE MOFETIL ÎN TRANSPLANTUL HEPATIC

Insuficienţa renală cronică este o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate posttransplant hepatic. Într-o analiză retrospectivă, Fisher şi colab. au arătat că, la un an după transplantul hepatic, 4% din pacienţi au dezvoltat insuficienţă renală cronică severă, cu deces la 44% dintre aceştia. Aceste rezultate nefavorabile au impulsionat căutarea altor droguri imunosupresive care să se dovedească mai puţin nefrotoxice decât ciclosporina. Mycophenolate mofetil este un inhibitor reversibil necompetitiv al dehidrogenazei inozitol-monofosfaţilor, enzimă ce participă la sinteza purinelor pe calea de novo. El inhibă selectiv proliferarea limfocitelor, fără a avea nefrotoxicitate. Autorii comunică rezultatele obţinute cu mycophenolate mofetil la un grup de 18 pacienţi, ce fuseseră trataţi cel puţin un an posttranspalnt hepatic cu asocierea de azatioprină şi un calcineurin inhibitor (ciclosporină 75-100ng/mL sau tacrolimus 5-10 ng/mL) şi prezentau semne de insuficienţă renală cronică cu valori ale creatininei mai mari de 150mmol/L. Pacienţii au fost randomizaţi astfel : 9 pacienţi au făcut parte din grupul de studiu şi au primit 500 mg mycophenolate mofetil de două ori pe zi, după întreruperea azatioprinei, cu creşterea ulterioară a dozei la 1g de două ori pe zi, iar după trei luni s-a sistat complet administrarea inhibitorilor de calcineurină. În grupul de control, pacienţii au continuat să primească azatioprină şi ciclosporină 75-100 ng/mL sau tacrolimus 5-10 ng/mL. La introducerea monoterapiei cu mycophenolate, s-a înregistrat reducerea nivelelor de creatinină, dar trei pacienţi au dezvoltat reacţii severe de rejet. Autorii concluzionează că utilizarea mycophenolate mofetil permite scăderea dozelor de ciclosporină sau tacrolimus, cu efect favorabil asupra funcţiei renale, dar nu este indicat pentru utilizarea în monoterapie datorită riscului crescut de apariţie a reacţiei severe de rejet ductopenic sau celular. (Stewart S.F., Hudson M. et all., Mycophenolate Mofetil Monotherapy in Liver Transplantation, *Lancet*, 2001, 357, 609-610)

Corina Dima-Cozma

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

CONSULTAŢIA ANTITABAC

Antigona Trofor, Tr. Mihăescu, C. Grigoraş
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica Pneumologie

Având în vedere amploarea luată în ultimele decenii de consumul de tutun, gravitatea fenomenelor de tabagism pasiv, precum şi creşterea îngrijorătoare a deceselor produse de fumat se impune de urgenţă abordarea acestei problematici de către medicii competenţi în domeniu.

După 1990, problema tabagismului a început să preocupe tot mai mult specialiştii implicaţi în combaterea afecţiunilor considerate a se datora fumului de tutun.

Indiferent de specialitatea căreia aparţin acestia, s-a conturat opinia generală că tabagismul este o problemă severă de sănătate a populaţiei.

Anual se produc 3 000 000 de decese pe glob iar la fiecare 10 secunde se înregistrează un deces cauzat de fumat (1).

În lupta împotriva acestui flagel sunt implicaţi nu numai medici, ci şi epidemiologi, factori sociali, organizaţii medicale, organizaţii nonguvernamentale etc.

Pe data de 31 mai se sărbătoreşte în fiecare an Ziua Mondială fără Tutun. Organizaţia Mondială a Sănătăţii alege anual cîte o temă care centrează toate manifestările dedicate sărbătoririi zilei de 31 Mai.

Pentru anul 2000, tema a fost "Tutunul ucide, nu te lăsa înşelat", iar pentru anul 2001 se vor desfăşura activităţi împotriva fumatului pasiv, denumit şi "second hand smoke" (2).

Alături de alte categorii de specialişti şi medicii pneumologi, poate mai motivaţi, dat fiind spectrul afecţiunilor cauzate de fumat, conştientizează pericolul reprezentat de tabagism şi au decis constituirea unui cadru specializat, cu scopul asigurării asistenţei medicale şi a educaţiei pentru sănătate a acestei noi categorii de pacienţi, fumătorii.

Iată doar cîteva argumente pentru care, din 1999, s-a înfiinţat în Clinica Pneumologică Iaşi - Cabinetul Antitabac, unde persoanele interesate se pot adresa pentru luare în evidenţă, consult antitabac, stabilirea statutului de fumător, conform definiţiei OMS, completarea de chestionare privind consumul tabagic, test de dependenţă la nicotină, evaluarea clinică şi paraclinică în vederea diagnosticării eventualelor afecţiuni induse de fumat, consiliere antitabagică şi prescrierea metodelor de sevraj adecvate.

În măsura posibilităţilor, specialiştii pneumologi au încercat să abordeze acest câmp aparent nou între precupările lor profesionale, printr-o serie de activităţi cu rol educaţional şi manifestări de interes ştiinţific.

Astfel, încă din 1993 s-a acordat un spaţiu special în "Pneumologia", revista Societăţii Române de Pneumologie, dedicat problemelor legate de combaterea fumatului. În ultimii 3 ani însă, tematica fumatului a devenit nelipsită din toate manifestările naţionale şi internaţionale ale specialiştilor în probleme respiratorii.

În octombrie 1999, la al XVI-lea Congres Naţional al Societăţii Române de Pneumologie, s-a desfăşurat pentru prima dată în ţara noastră un simpozion independent, în probleme de fumat. Au fost abordate teme de interes general dar şi probleme ca "Fumatul la adolescenţi", "Femeile şi fumatul", "Metode de sevraj tabagic" (3).

Deoarece tabagismul este un fenomen social, este nevoie de programe educaţionale solide în populaţia generală. Un rol major în educaţia antitabagică revine medicilor, deci ei reprezintă categoria ţintă cu care trebuie începută o activitate susţinută de formare a unei concepţii sănătoase în populaţie. Numeroase studii ştiinţifice au fost dedicate şi fumatului la medici şi cadre medicale. Rezultatele sunt condamnabile - dacă aproximativ 1/3 din populaţia României o constituie fumătorii, şi printre medici frecvenţa fumatului este mare. G.Petrescu şi col. (1994) descriu o rată de 58,9% a medicilor fumători (4). Un alt studiu efectuat la personalul Clinicii Pneumologice Iaşi denotă, de asemenea, o frecvenţă mare a fumatului la personalul medical, de 49,3%, (Antigona Trofor, Tr.Mihăescu - 2000), dar doar de 28% la medici (5).

Tot în cadrul Cabinetului antitabac, în perioada martie - mai 2000 s-a organizat (pentru prima dată în România - alături de alte 5 centre antitabac din ţară) competiţia internaţională "Renunţi şi câştigi" în care concurenţii înscrişi au fost stimulaţi să renunţe la fumat atât prin consiliere dar şi pe plan material. La sfârşitul a 30 de zile de abstinenţă tabagică, prin tragere la sorţi s-a ales ales un câştigător local care a fost recompensat cu 100 USD. Apoi, din cei 6 câştigători a fost desemnat, tot prin tragere la sorţi, cîştigătorul naţional, care a primit 1000 USD.

Sevrajul a fost dovedit şi obiectiv prin testarea concentraţiei monoxidului de carbon în aerul expirat, la participanţii la acest concurs (6).

În prezent, acest test poate fi efectuat şi în Clinica Pneumologică Iaşi, care dispune de dispozitivul necesar.

De asemenea, pe tot parcursul anului trecut, o serie de manifestări ştiinţifice au abordat şi problematica fumatului. În cadrul şedinţelor Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi - Secţia de Pneumologie, au fost prezentate următoarele comunicări:

"Tabagismul - problemă majoră de sănătate în Europa Centrală şi de Est" - Antigona Trofor, iunie 2000

"Atitudinea pneumologului în problema tabagismului" - octombrie 2000

"Particularităţi ale infecţiei respiratorii la fumători" - Antigona Trofor, C. Grigoraş, Mihaela Duduc, februarie 2001.

În noiembrie 2000 s-a organizat în Clinica Pneumologică Iaşi cursul postuniversitar "Tutunul şi sănătatea. Metode farmacologice de sevraj tabagic". În scopul de a atrage noi adepţi şi de a face cunoscute datele teoretice aferente acestei problematici, se va relua anual acest curs, în funcţie de numărul de solicitanţi. Cursul s-a desfăşurat în perioada 1-15.11.2000 şi a reunit 22 de medici tineri specialişti şi rezidenţi din specialităţile: pneumologie, cardiologie, medicină internă. Scopul nostru a fost de a promova cunoştinţele teoretice legate de problema tabagismului, de a face cunoscută activitatea şi modalitatea de adresare către cabinetul antitabac din clinică şi nu în ultimul rând de a câştiga noi aliaţi din alte specialităţi cu care să putem conlucra în viitor. Tematica cursului a încercat o abordare completă a problematicii propuse. Trecerea succintă în revistă a acesteia relevă subiecte precum: Situaţia consumului de tutun pe glob; Tabagismul-boală; Noţiunea de dependenţă de tutun; Afecţiunile produse de tutun; Fumatul pasiv; Fumatul la tineri; Fumatul la femei; Metode de sevraj tabagic; Consultaţia antitabac.

Şi pentru viitor, agenda manifestărilor dedicate fumatului va fi plină.

În iunie 2001 se va organiza la Constanţa, sub auspiciile Societăţii Române de Pneumologie Masa rotundă cu tema "Actualităţi în sevrajul tabagic".

Pentru următoarea ediţie a Congresului Naţional de Pneumologie se are în vedere organizarea unui simpozion pe probleme de tabagism, în care pe lângă o abordare teoretică complexă, să se testeze şi respectarea interdicţiei de a fuma în spaţiile afectate desfăşurării acestuia (holuri, bar de zi etc.)

Să nu uităm că tutunul este principala cauză evitabilă a deceselor pe care le induce, iar tabagismul este privit ca o pandemie (2) ce generează ravagii care ar putea fi comparate cu un naufragiu al Titanicului produs la fiecare 78 de minute (1). Iată de ce am considerat oportun să facem cunoscută activitatea clinicii noastre în domeniul combaterii fumatului şi poate să atragem şi alte categorii de specialişti în acest domeniu în care sunt încă multe lucruri de făcut.

BIBLIOGRAFIE

1. Kjell B., Ensemble contre le tabac, Réunion IMGCAT de Mobilisation de OWG Internationales, Geneve, 15-16 mai 1999.
2. Kaufman N., Yach D., Tobacco control - challenges and prospects, *Bull WHO*, 2000, 78, 7, 867-868.
3. Pneumologia, 2000, XLIII, 1, suppl.
4. Didilescu C., Marica C. *Tabagismul - epidemiologie, patologie, sevraj, prevenţie*, Ed. Curtea Veche, Bucureşti, 1999, 8-19.
5. Petrescu G., Baican I., Drugan T., Prevalenţa tabagismului în rândul medicilor din centrul universitar Cluj, *Pneumoftiziologia*, 1995, XLIV, 3-4, 179-182.
6. Fargestrom K.O., Tobacco withdrawal symptoms and treatment, *Arch Chest Dis*, 1999, 54, 6, 485-488.

NOUTATE

FACTORI DE RISC GENETICI PENTRU APARIŢIA HERNIEI DE DISC LOMBARE

Studiul realizat de autorii finlandezi a condus la identificarea unor factori de risc genetici în apariţia herniei de disc lombare. Patologia lombară discală este relativ uniform răspândită şi frecvent întâlnită în practică. Unele cercetări anterioare au semnalat posibilitatea intervenţiei unor factori genetici, în afara factorilor de risc deja cunoscuţi: efortul, mişcările bruşte de torsiune, supragreutatea. Astfel, substituţia glutamină 326 cu triptofan în lanţul $?_2$ al colagenului IX a fost incriminată în apariţia unei predispoziţii de transmitere de tip dominant. Această mutaţie se întâlneşte la 4% din pacienţii finlandezi cu patologie discală. Într-o analiză şi mai recentă pe 171 pacienţi diagnosticaţi cu sciatică de origine discală, confirmată prin computer tomografie şi rezonanţă magnetică nucleară, amplificarea prin PCR şi apoi analiza genică a identificat o substituţie în toate cele trei gene care codifică lanţul 3 al colagenului: arginina 103 este înlocuită cu triptofanul (Trp 3). Frecvenţa acestei alele a fost semnificativ mai mare (12,2%) la pacienţii diagnosticaţi cu hernie de disc lombară, decât la martori (4,7%). Prezenţa Trp 3 nu poate determina singură hernie de disc dar duce la creşterea riscului de cel puţin trei ori, deoarece colagenul IX este un component structural important al inelului fibros şi al nucleului pulpos discal. (Paasilta P. et all., Identification of a Novel Common genetic Risk Factor for Lumbar Disk Disease, *JAMA*, 2001, 285, 14, 1843-1849)

Corina Dima-Cozma

DIN ISTORIA MEDICINEI IEŞENE

PROFESORUL NICOLAE C. PAULESCU - ADEVĂRATUL DESCOPERITOR AL INSULINEI

Împlinirea a 80 de ani de la descoperirea insulinei de către prof. Dr. N. Paulescu a prilejuit o suită de manifestări aniversare după o îndelungată perioadă de tăcere şi nedreaptă ignorare a uneia din cele mai proeminente personalităţi ale medicinii româneşti din prima jumătate a secolului trecut.

Născut la Bucureşti în 1869 dintr-o familie de comercianţi înstăriţi, urmează şcoala primară şi cursurile liceale la gimnaziul Mihai Bravul pe care le absolvă cu brio în 1888.

Familia tatălui se numea iniţial Pavel, apoi Pavelescu şi în cele din urmă Paulescu. Elevul eminent Paulescu, văr bun cu poetul şi epigramistul Cincinat Pavelescu, este atras atât de muzică şi poezie, cât mai ales de ştiinţele naturale pe care doreşte să şi le întregească în anii studenţiei.

După susţinerea bacalaureatului pleacă la Paris unde urmează cursurile Facultăţii de medicină pe care le termină în 1894 cu rezultate deosebite. În ultimii ani ai studenţiei devine extern şi apoi intern prin concurs la Spitalul Hôtel-Dieu, având ca şef pe celebrul clinician Etienne Lancereaux. Remarcându-i sârguinţa, seriozitatea şi inteligenţa, prof. Lancereaux, care se mutase între timp la Spitalul Notre Dame de Perpétuel-Secours, îl angajează ca medic secundar al noului spital, devenind unul din colaboratorii apropiaţi ai acestuia. În 1897, tânărul medic Paulescu este numit adjunct al prof. Lancereaux la Spitalul Notre Dame de Perpétuel-Secours şi ales secretar de redacţie al revistei Journal de Médecine Interne. Acum începe adevărata sa afirmare ca distins medic şi neobosit cercetător. Din această perioadă datează dealtfel şi primele cercetări efectuate sub îndrumarea maestrului său privind funcţiile normale sau patologice ale tiroidei, ficatului şi pancreasului.

Dându-şi seama că normalul este termenul de referinţă al oricărui act medical şi că patologicul este fiziologie deviată, medicul Paulescu se hotărăşte să urmeze cursurile de fiziologie şi chimie biologică ale Facultăţii de ştiinţe din Paris pe care le finalizează cu două teze remarcabile. Prima s-a intitulat: Funcţiile splinei, iar cea de a doua: Acţiunea sărurilor alcaline asupra materiei vii.

Pe baza certificatelor de studii şi a tezelor elaborate, în 1899 i se acordă titlul de doctor în ştiinţe naturale. Astfel, medicul Paulescu îşi întregeşte cunoştinţele necesare practicii medicale cu cele de fiziologie şi biochimie indispensabile interpretării corecte a fenomenelor biologice normale sau patologice.

Concepând fiziologia - ştiinţa funcţiilor şi adaptării, ca pe o veritabilă antecameră a patologiei, atât activitatea practică medicală cât şi cea de cercetare ştiinţifică a doctorului Paulescu poartă amprenta pregătirii sale biomedicale fundamentale.

Asigurându-şi o pregătire complexă de excelent medic practician şi de distins cercetător, la îndemnul atât al prof. Lancereaux cât şi a marelui fiziolog Dastre, pe care l-a avut profesor la Facultatea de ştiinţe, începe o serie de cercetări experimentale asupra funcţiei endocrine a pancreasului ce vor fi continuate timp de mulţi ani la Bucureşti.

Deşi i s-a propus să rămână fie în Franţa, ca principal colaborator al prof. Lancereaux cu care lucra la un mare tratat de Medicină internă, fie în Elveţia sau Germania, în 1900 a hotărât să se întoarcă în ţară ca profesor agregat şi apoi titular la catedra de fiziologie medicală a Facultăţii de medicină din Bucureşti, pe care a onorat-o cu strălucire pe toate planurile până în 1931 când s-a pierdut în urma unei tumori de vezică urinară.

Venind în ţară, a găsit un laborator rudimentar şi mijloace modeste de învăţământ şi cercetare. Cu eforturi deosebite a izbutit să-şi asigure condiţii de lucru pentru a imprima o nouă orientare învăţământului biomedical şi totodată, a-şi putea continua cercetările începute la Paris.

Convins fiind că nu se poate preda ştiinţă fără a face ştiinţă, prof. Paulescu a desfăşurat o vastă şi rodnică activitate organizatorică şi didactico-ştiinţifică, afirmându-se în anii următori atât ca autentic om de ştiinţă cât şi ca pasionat cercetător şi desăvârşit dascăl.

Pe plan didactic a participat activ la reorganizarea învăţământului medical din ţara noastră, orientându-l către modelul francez considerat la acea vreme unul din cele mai eficiente din lume. La rândul lor, cursurile oficiate în decursul anilor cu o carismă pedagogică deosebită au stat la baza tratatului de Fiziologie medicală editat în 3 volume elaborate în stil propriu. Treizeci de generaţii de medici au putut admira calităţile de dascăl şi educator exemplar ale celui care câştigase pe plan european o reputaţie ştiinţifică binecunoscută şi recunoscută. La aceasta a contribuit desigur şi colaborarea la tratatul de Medicină apărut în 4 volume la editura Bailliere din Paris elaborat împreună cu prof. Lancereaux, din care ultimul a fost editat în exclusivitate după moartea acestuia.

Pe plan ştiinţific, prof. Paulescu a abordat o mare varietate de probleme prioritare ale fiziologiei normale şi patologice, obţinând în multe cazuri, rezultate originale publicate în revistele de specialitate din străinătate. Ca exemplu pot fi menţionate atât studiile clinice şi experimentale privind funcţiile tiroidei, ficatului şi pancreasului efectuate la Paris, cât mai ales cercetările de fiziologie endocrină întreprinse ulterior la Bucureşti.

Nefiind clinician, mă voi limita la principalele sale cercetări şi rezultate din domeniul fiziologiei.

Încă din perioada uceniciei, a anilor 1895-1898, prof. Paulescu a elaborat şi publicat lucrări ştiinţifice în colaborare sau ca prim autor, asupra fiziologiei normale şi patologice a glandei tiroide, suprarenalelor şi coagulabilităţii sângelui hepatic. Din aceeaşi perioadă datează cercetările asupra modificărilor frecvenţei cardiace şi respiratorii produse de expunerea organismului la diferite altitudini, pe care le-a prezentat la Academia de Medicină din Paris.

Glandele cu secreţie internă constituind la începutul secolului trecut marea necunoscută a medicinei, prof. Paulescu a continuat să le studieze şi la Bucureşti, aducând contribuţii originale la elucidarea rolului fiziologic al unora dintre acestea. Combătând teoria antitoxică a glandei tiroide susţinută de fiziologii vremii, a emis ipoteza elaborării de către aceasta a unor substanţe necesare nutriţiei sistemului nervos.

În 1906 descrie un procedeu personal de abordare şi extirpare pe cale transtemporală a hipofizei la câine, publicat 2 ani mai târziu în monografia „Hipofiza creierului". Procedeul original de abordare a hipofizei pe cale temporală a fost preluat şi utilizat apoi pe scară largă de neurochirurgi. Apreciind procedeul, neurochirurgul Cushing de pildă, afirma la timpul respectiv că acesta reprezintă cea mai importantă contribuţie la studiul implicaţiilor funcţionale normale şi patologice ale hipofizei.

Pe de altă parte, preluând punctul de vedere al maeştrilor săi parizieni privind rolul pancreasului în diabetul zaharat, prof. Paulescu se angajează cu mijloace modeste dar cu o perseverenţă ieşită din comun, să demonstreze existenţa secreţiei endocrine pancreatice prevăzută cu proprietăţi antidiabetice.

O primă serie de experienţe vizau relaţiile posibile între pancreas şi funcţia glicogenică a ficatului. Rezultatele experienţelor efectuate pe animale pancreatectomizate după o tehnică chirurgicală proprie, l-au condus la concluzia, formulată în 1907, că ficatul nu mai poate fixa glucoza sub formă de glicogen în absenţa pancreasului.

Astfel, prof. Paulescu conchide că funcţia glicogenetică hepatică depinde de secreţia internă a pancreasului. Precizând că aceasta este consecinţa şi nu cauza diabetului, continuă cercetările asupra secreţiei interne a pancreasului în vederea preparării unor extracte apoase pancreatice şi a administrării lor la câinii pancreatectomizaţi. Injectarea într-una din venele periferice a extractului pancreatic realizat la animalele cu diabet experimental determinând scăderea concentraţiei de glucoză din sânge şi urină, a constituit baza de plecare a cercetărilor ulterioare privind existenţa unui factor hormonal hipoglicemiant în extractul respectiv. Această constatare a reprezentat actul de naştere a descoperirii hormonului antidiabetic secretat de pancreas pe care prof. Paulescu l-a denumit pancreină. Rezultatele acestor cercetări originale, deşi aruncau o nouă lumină asupra patogeniei şi tratamentului diabetului zaharat, nu au putut fi publicate în revistele de circulaţie internaţională din cauza războiului. Ele au fost incluse doar în primele două volume ale tratatului de fiziologie. Continuându-şi cercetările, prof. Paulescu a prezentat 4 lucrări la Societatea de Biologie din Paris în primăvara anului 1921, privind descoperirea hormonului pancreatic hipoglicemiant, care au fost publicate în acelaşi an la data de 23 iulie în revista Compte Rendus de Sciences de la Societé de Biologie de la Paris şi la 31 august în Arch. Intern. de Physiologie de la Liege.

Conţinând toate datele care privesc prepararea şi proprietăţile fiziologice ale noului hormon hipoglicemiant, aceste cercetări au deschis calea tratamentului cauzal al diabetului zaharat uman.

Câteva luni mai târziu, mai exact în februarie 1922, cercetătorii canadieni Banting, Mac Leod şi Best îşi publică primele rezultate ale cercetărilor efectuate asupra efectelor hipoglicemiante ale hormonului pancreatic descoperit de Paulescu şi denumit insulină de către aceştia. Deşi una din lucrările prof. Paulescu din 1921 a apărut citată în bibliografia cercetătorilor canadieni, prioritatea sa a fost ignorată atât de autorii canadieni cât şi de comitetul de acordare a premiilor Nobel, determinând dezamăgirea şi protestul firesc a acestuia.

Premiul Nobel fiind acordat în 1923 cercetătorilor canadieni, intervenţiile ulterioare ale prof. Paulescu în vederea revenirii asupra deciziei luate au rămas fără rezultat. Aflând din presa vremii că premiul Nobel pentru descoperirea efectelor antidiabetice ale extractului pancreatic a fost acordat cercetătorilor canadieni, prof. Paulescu a adresat Fundaţiei Nobel o scrisoare de protest însoţită de extrasele lucrărilor publicate în 1921, care demonstrau prioritatea indubitabilă a cercetărilor sale.

Încrezător în adevăr şi dreptate, prof. Paulescu continuă acţiunea de reparare a nedreptăţii comise şi solicită Academiei de Medicină din Paris să studieze prioritatea de descoperire a insulinei şi să-şi prezinte punctul de vedere în vederea stabilirii adevărului ştiinţific.

Primind răspunsuri evazive din partea ambelor foruri ştiinţifice, prof. Paulescu avea să declare mai târziu cu amărăciune:

„Odinioară credeam că un cercetător poate munci în linişte deplină, convins fiind că data publicaţiilor sale îl puneau la adăpost de orice nedreptate. Din nefericire, azi sunt silit să mărturisesc că m-am înşelat cu desăvârşire. Cer cu insistenţă să fie creat un tribunal internaţional imparţial care să judece fraudele ştiinţifice, după cum există unul care luptă contra fraudelor literare".

Intervenţiile nereuşite la vremea respectivă au fost urmate ulterior de o serie de recunoaşteri internaţionale ale priorităţii cercetărilor sale. Mai întâi prof. diabetolog Ian Murray din Scoţia publică între 1968 şi 1974 o suită de articole privind istoricul descoperirii insulinei în care recunoaşte prioritatea cercetărilor lui Paulescu.

Din aceeaşi perioadă datează răspunsul lui Best - unul din cei trei premiaţi Nobel, la scrisoarea prof. Pavel din Bucureşti în care afirmă că datorită proastei cunoaşteri a limbii franceze s-a produs această „nefericită eroare". Cea mai categorică poziţie în favoarea cercetărilor de pionierat ale prof. Paulescu a venit însă din partea secretarului fundaţiei Nobel - doctor Arne Tiselius, care considera în 1962 că românul Paulescu merita să primească premiul Nobel împreună cu cercetătorii canadieni.

Aceste recunoaşteri ne permit să afirmăm că prof. Paulescu a fost şi rămâne adevăratul descoperitor al hormonului pancreatic hipoglicemiant insulina.

Indiferent de hotărârea nedreaptă şi pripită adoptată de comisia de acordare a premiilor Nobel, pentru noi românii prof. Paulescu a fost şi rămâne un savant de „valoare Nobel" cum aprecia prof. Pavel în repetatele sale intervenţii internaţionale privind prioritatea cercetărilor acestuia şi totodată, unul din ctitorii endocrinologiei moderne, cum afirma acad. Ştefan Milcu într-una din conferinţele sale.

Ocupând un loc de frunte pe frontispiciul ştiinţei medicale româneşti, Academia Română l-a ales în 1990 membru titular post-mortem.

Apreciindu-i activitatea de excepţie şi contribuţiile ştiinţifice originale, şcoala medicală ieşeană a dat în 1943 denumirea de Spitalul Clinic N. Paulescu noului spital din dealul Copoului, iar U.M.F. Bucureşti i-a realizat şi plasat bustul în parcul din faţa Universităţii cu prilejul împlinirii recente a 70 de ani de la trecerea acestuia în eternitate.

Din aceleaşi considerente, modelul profesional şi existenţial al profesorului Paulescu, ne obligă a preţui şi omagia realizările acestei mari personalităţi a cercetării ştiinţifice româneşti, urmându-i riguros şi neabătut exemplul.

Acad. Prof. Dr. I. Haulică

NOUTATE

FACTORII DE TRANSCRIPŢIE ŞI CAŞEXIA MUSCULARĂ: POSIBILITATEA UNEI INTERVENŢII TERAPEUTICE?

Pierderea treptată a ţesutului muscular, caracteristică caşexiei, se însoţeşte de morbiditate şi mortalitate semnificativ crescute. Multe stări patologice însoţite de catabolism sunt caracterizate de o creştere a producţiei de citokine. Acestea sunt responsabile în mare măsură de iniţierea pierderii maselor musculare şi de inhibiţia formării de noi miofibrile. Cel mai important mecanism depistat până în prezent este explicat prin creşterea nivelului factorului de necroză tumorală (TNF) care activează factorul nuclear kappa B (NF-kB), urmând supresia mRNA care codifică factorul miogenic de transcripţie Myo D(un factor de transcripţie necesar formării miofibrilare). NF-kB participă însă şi la contrareglarea fenomenului, printr-un mecanism dependent de factorul de creştere insulin-like. În situaţia activării prin acest al doilea mecanism, NF-kB determină creşterea producţiei de NO şi stimulează transformarea mioblastelor la miotubuli, care participă la sinteza de miozină. Accelerarea degradării proteice este un alt proces implicat în pierderea musculară, accelerat de sistemul proteolitic „ubiquitin-proteasome" în sepsis, neoplazii, arsuri. Acest sistem poate fi blocat sau activat de diverse molecule care ar putea constitui în viitor ţinte de atac ale unei terapii anticaşectice. (Mitch W.E., Price R.S., Transcription factors and muscle cachexia: is there a therapeutic target?, *Lancet*, 2001, 357, 734-735)

Corina Dima-Cozma

DIN ISTORIA MEDICINEI IEŞENE

DOCTORUL ARNOLD STOCKER, PRIMUL AUTOR DIN DOMENIUL PSIHANALIZEI ÎN ROMÂNIA

În publicistica medicală românească, ecourile psihanalizei s-au făcut auzite cu oarecare întârziere. În „Revista Ştiinţelor Medicale" din aprilie 1912, deci la mai bine de un deceniu de la apariţia memorabilei monografii *Interpretarea viselor* a lui Sigmund Freud, psihiatrul Gheorghe Preda, doctor din 1904 al Facultăţii de Medicină din Bucureşti, a tipărit un referat de sinteză intitulat *Consideraţiuni asupra psihoterapiei metodice*, în care a prezentat sistematic trăsăturile fundamentale ale doctrinei freudiste.

La 22 iunie 1913, Matyas Ilian şi-a susţinut la Bucureşti teza de doctorat în medicină tratând despre *Starea actuală a psychoanalizei lui Freud*, lucrare şcolărească, în ciuda faptului că doctorandul încercase chiar să închege o corespondenţă cu corifeul tinerei şcoli psihanalitice vieneze. În orice caz, scrierea lui Ilian nu vădea în nici un fel strădania însuşirii „creatoare" a concepţiilor care, la vremea aceea, păreau să revoluţioneze psihologia şi psihiatria.

Cu atât mai surprinzătoare a fost publicarea, în februarie 1921, în bine cunoscuta revistă pariziană *„L'Encéphale"*, a articolului *Étude psycho-analytique sur la „Cruche cassée"* semnat de A. Stocker, docent de psihiatrie la Iaşi. Nu mai era vorba aici de una din acele atât de frecvent inseratele în periodicele medicale ale epocii expuneri „didactice" asupra freudismului, de obicei pe ton polemic, abundând în observaţii critice şi în rezerve formulate în numele „bunului simţ" ştiinţific. Avem a face cu un studiu pus explicit sub semnul orientării psihanalitice, a cărei valabilitate se voia dovedită prin tâlcuirea sensurilor ascunse ale unei producţii artistice de mare popularitate, cum era *Ulciorul spart*, faimoasa pictură „de gen" a francezului Jean-Baptiste Greuze (1725-1805), de sub penelul căruia au ieşit mai ales pânze cu evident mesaj moralizator.

Medicul ieşean proclamă din capul locului meritul psihanalizei de a fi constituit fermentul unor vaste înnoiri metodologice în cele mai felurite domenii ale cunoaşterii : „În afara ştiinţelor medicale propriu-zise – constată Stocker – psihanaliza şi-a extins astăzi metoda la psihologia generală, la mitologie, la psihologia popoarelor, la ştiinţele filosofice, la estetică şi la artă, la literatură, la pedagogie, la metafizică, la psihologia religiilor etc.".

Mobilul plăsmuirilor de tot soiul şi conţinutul acestora determinat de „dorinţele intime ale subiectului" imaginativ, căci remarcă Stocker : „Fie că este vorba de jocul copilului, de reveria trează sau de visul nocturn al adultului, de producţia fantastică a unui nevrozat sau a unui psihopat sau de creaţiile imaginaţiei colective (mituri, poveşti), pretutindeni se vădeşte aceeaşi năzuinţă, pretutindeni este urmărit acelaşi scop : realizarea unei dorinţe".

După această punere la punct teoretică, echivalând cu o „mărturisire de credinţă" freudistă, psihiatrul din capitala Moldovei a trecut la demonstraţia aplicativă având drept obiect *Ulciorul spart*. Doctorul Stocker s-a oprit asupra acestei picturi tocmai fiindcă Greuze beneficiază de o adânc înrădăcinată celebritate de „artist care predică", datorită unor opere precum *Tatăl de familie explicând Biblia*, *Rodul bunei creşteri*, *Blestemul părintesc*, *Fiul pedepsit* etc. Dar, urmându-l în privinţa aceasta pe criticul Louis Hautecoeur, Stocker crede şi el că „mania predicării este la Greuze cu totul artificială", necorespunzând unor impulsuri lăuntrice, ci fiind doar consecinţa „solicitărilor literaturii contemporane" şi a „sfaturilor prietenului său Diderot" ; dincolo de toate asemenea „eforturi spiritualiste", Greuze avea „să rămână totdeauna credincios lui însuşi, iar natura sa senzuală transpare peste tot în opera lui".

Dar înainte de a-i da cuvântul medicului ieşean pentru a face observaţii de amănunt în legătură cu „scenariul" *Ulciorului spart*, ne îngăduim să reproducem descrierea picturii aşa cum se înfăţişează ea (sub voce : *La cruche cassée* în cel de-al cincilea tom al lui *Grand dictionnaire universel du XIX^e siecle* al lui Pierre Larousse) : „O tânără fată, îmbrăcată într-o rochie albă niţeluş mototolită şi cu un batic de voal care lasă să se întrevadă umerii şi partea de sus a pieptului, ni se prezintă din faţă, ţinând flori într-o cută a rochiei şi purtând pe braţul stâng un ulcior crăpat. Un trandafir scuturat este prins de corsajul său descheiat. Flori albe şi o panglică violetă sunt încâlcite în părul ei. Această fetiţă adorabilă, care şi-a spart ulciorul, este fără îndoială neliniştită de cum va fi primită acasă. Figura ei este destul de mâhnită şi totuşi ochii săi, în loc de a fi plecaţi, ne privesc cu o naivitate mişcătoare. În definitiv, acest mic ulcior de gresie, nu avea cine ştie ce preţ (...). Frumoasa fată l-a uitat desigur lângă fântână, în timp ce culegea flori în tufişuri şi în livadă. Un om răutăcios va fi venit şi îl va fi lovit prea tare. Nimic mai graţios şi mai nostim decât expresia şi atitudinea bietei copile necăjite".

Descrierea tabloului lui Greuze întreprinsă de Stocker are în vedere însă o cu totul altă atmosferă psihologică decât cea invocată mai înainte. Psihanalistul nu stăruie asupra presupusului farmec al unor imagini dulcege, ci îşi propune să descopere un întreg complex de simboluri cu substrat sexual. După o semnalare minuţioasă a acestor simboluri, el conchide că ulciorul „este sinonimul organelor sexuale feminine în genere", reprezentând „deopotrivă cavitatea uterină şi himenul perforat al fecioarei deflorate".

Izvorul figurat în aceeaşi pictură îl simbolizează pe autorul „dezastrului" făptuit atunci. Jetul de apă provine dintr-o fântână „cap de leu", iar leul este un animal falic. În imaginaţia infantilă jetul de urină are o semnificaţie genitală, notează Stocker. Zugrăvind o atare ţâşnire a apei, pictorul Greuze, atunci în vârstă de 52 de ani, realiza în fantezie performanţa unei deflorări ... .

Psihiatrul român s-a străduit să dezvăluie străfundurile inconştientului artistului de la sfârşitul secolului al XVIII-lea, încercând să ne ofere o cheie, făurită potrivit tehnicii freudiene, a obsesiilor şi fantasmelor ascunse în spatele imaginilor clare şi surâzătoare pe care Greuze le aşternea pe pânză spre delectarea şi educarea contemporanilor săi.

Dar cine a fost acest autor al primului studiu psihanalitic original redactat de un român? Arnold Stocker s-a născut la Iaşi, în ziua de 12 ianuarie 1890. Potrivit tradiţiei familiale, Stockerii se stabiliseră în Elveţia în cantonul Switz prin secolul al XV-lea, venind din Alsacia. Victor Stocker, tatăl viitorului psihiatru, s-a instalat la Iaşi după ce a participat la Războiul Crimeii, de unde reîntorcându-se spre Elveţia, a îndrăgit plaiurile Moldovei, unde s-a reîntors în jurul anului 1880, a deschis un prosper magazin de coloniale la parterul actualului Hotel Continental şi a clădit o locuinţă încăpătoare în via pe care o cumpărase la Copou. Aici au crescut cei patru copii ai săi (una din fiicele lui este mama cosemnatarei articolului de faţă).

Arnold s-a înscris la Facultatea de Medicină din Iaşi, unde a obţinut titlul de doctor în februarie 1916 cu teza *Asupra unui caz de ciroză congenitală cu infecţiunea sifilitică dobândită*. La vremea aceea, doctorandul era preparator la Laboratorul de chimie medicală condus de profesorul Corneliu Şumuleanu.

Aşa cum ne informează monografia Institutului de Medicină din Iaşi întocmită de Constantin Romanescu, Arnold Stocker s-a aflat în cursul războiului din 1916-1918 pe front ca voluntar, în timp ce mulţi dintre colegii săi figurează în tabelele centralizatoare ca fiind repartizaţi la „etape" sau la „partea sedentară".

Revenind în lumea universitară, tânărul medic se decide pentru cariera de psihiatru. În prefaţa, datată ianuarie 1919, a memoriului său pentru docenţă intitulat *Raportul delirului cronic cu psihozele afective*, el tinde să menţioneze: „Să-mi fie îngăduit aici să prezint mulţumirile mele şi să exprim recunoştinţa mea domnului profesor Parhon pentru liberalitatea cu care mi-a permis să întreprind cercetările de faţă în serviciul de sub conducerea d-sale, precum şi pentru bunăvoinţa şi generozitatea sufletească cu care m-a întâmpinat totdeauna".

De precizat că în lucrare nu se face nici o aluzie la psihanaliză, după cum nici în cadrul Societăţii de neurologie, psihiatrie şi psihologie din Iaşi, al cărei secretar fusese ales (împreună cu filozoful Petre Andrei) la constituirea acesteia în septembrie 1918, Stocker nu a prezentat vreo comunicare cu orientare freudistă. În nici unul din articolele pe care le-a publicat fie singur, fie în colaborare în „Bulletins et mémoires de la Sociéte de neurologie, psychiatrie et psychologie de Jassy" nu întâlnim vreo referinţă la problemele psihologiei abisale; cercetătorul moldovean pare să manifeste, dimpotrivă, o marcată preferinţă pentru temele care pun în evidenţă existenţa unui determinism material în declanşarea fenomenelor patologice din domeniul neuropsihiatriei. Contribuţiile sale publicistice aveau în vedere: *Colesterina în terapia epilepsiei*, *Trei cazuri de adenoame suprarenale*, *Corpusculii bazofili metacromatici extracelulari în creierul unui epileptic mort ca urmare a unui erizipel*, *Sindrom distrofic pluriglandular, cu facies simiesc şi tulburări centrale* (observaţie clinică şi examen histopatologic), *Dublă sindactilie simetrică şi melancolia stuporoasă cu atitudini cataleptice*, *Reacţia celulelor stelate în ficatul unui paralitic general*, *Un caz de acromegalogigantism cu tulburări mentale*, *Relaţia suprarenală pancreatică*. Nu dezvăluie vreun interes pentru psihanaliză nici notele clinice propriu-zise prezentate la reuniunile ştiinţifice ieşene de către Stocker: *Delir cronic interpretativ bazat pe asonanţă*, *Despre un caz de paranoie periodică*, *Reflex oculo-cardiac în pelagră*, *Despre un caz de epilepsie mioclonică*, *Autoseroterapie în demenţa precoce. Observaţia câtorva cazuri, cu rezultanta negativă*. Mai toate aceste titluri vădesc influenţa preocupărilor maestrului

şcolii de la Socola, profesorul Constantin I. Parhon, care, de altminteri, semnează ca prim autor mai multe din lucrările amintite; simpla enumerare de titluri demonstrează un larg orizont biologic, tendinţa de a raporta manifestările clinice la un substrat organic, prin precizarea anumitor structuri morfopatologice şi mecanisme biochimice capabile să explice procesele morbide.

Cu atât mai surprinzătoare este apariţia în aceeaşi perioadă, la Paris, a articolului prin care Arnold Stocker se afirmă ca adept al freudismului. Fără să vrem să ne hazardăm în cine ştie ce pretinse explicaţii psihanalitice (cum ar fi existenţa unui „complex al lui Oedip" faţă de părintele spiritual reprezentat în cazul de faţă de către profesorul Parhon ...) trebuie să admitem că publicarea articolului din „L'Encéphale" îmbracă aspectul unui gest de protest şi cumva de eliberare dintr-o situaţie ambiguă, impusă de o anumită presiune intelectuală şi morală ce se exercită în cercul neuropsihiatrilor ieşeni, unde psihanaliza nu era deloc agreată (notăm totuşi, în treacăt, că locotenent-colonelul dr. Gheorghe Preda, cel care înainte de război scrisese câteva note şi referate în legătură cu mişcarea psihanalitică europeană, a fost ales, în septembrie 1918, vicepreşedinte al Societăţii de neurologie, psihiatrie şi psihologie din Iaşi, fără însă ca aici, la Iaşi, să revină în vreun fel asupra doctrinei lui Freud şi a discipolilor acestuia).

Tipărirea articolului despre *Ulciorul spart* coincide şi cu un eveniment semnificativ din viaţa particulară a lui Stocker: despărţirea de prima lui soţie, Alice Lăzărescu-Stocker, cu care se căsătorise în 1910, pe când se afla în primul an de studii medicale. Doctoriţa Alice Stocker avea să devină îndată după război una din cele mai active participante la entuziasta activitate ştiinţifică desfăşurată în clinica de la Socola, semnând în colaborare cu Arnold Stocker şi mai ales cu profesorul Parhon o serie de note clinice şi observaţii morfopatologice. Se pare, aşa cum a consemnat tradiţia familială, că unul din motivele separării tinerilor soţi a fost absenţa copiilor din căsnicie.

În 1920, Arnold Stocker s-a căsătorit cu o medicinistă originară de la Vadul lui Vodă, din Basarabia, Nataşa Sergheevna Haritonova, care îi va fi statornică tovarăşă de viaţă şi care îi va dărui doi fii, din care unul trăieşte şi astăzi.

În şedinţa din 15 mai 1921 a Societăţii de neurologie, psihiatrie şi psihologie din Iaşi, doamna dr. Charlotte Ballif, a fost aleasă secretar general a reuniunii, în locul - vesteşte un comunicat inserat în „Bulletins et mémoires" - domnului dr. Arnold Stocker, care „şi-a dat demisia din calitatea de membru al societăţii". Ruptura cu cercul ştiinţific de la Socola părea deci să fie completă şi definitivă. Din informaţiile oferite de familie rezultă că doctorul Stocker fusese numit între timp medic şef al Spitalului de Boli mintale din Cernăuţi. Nu mult după aceea nemulţumit de această „avansare", Arnold Stocker dă concurs pentru postul de delegat al României la Societatea Naţiunilor din Geneva, la Biroul Internaţional al Muncii condus de Albert Thomas.

Caracter independent, cu o puternică personalitate, publică, ca o reacţie la cele întâmplate, într-un periodic românesc, articolul de 18 pagini intitulat: *Medicul şi selecţia profesională*, în care ia atitudine în favoarea unei selecţii profesionale care să nu urmărească în primul rând ameliorarea randamentului economic, ci garantarea afirmării pe plan fizic şi mai cu seamă psihic al omului, a producătorului, ale cărui felurite interese trebuie socotite şi promovate.

Se pare că, iniţial doctorul Stocker a considerat activitatea la B.I.T. ca pe o ocupaţie tranzitorie, năzuind să se înapoieze acasă, pentru a desfăşura aici o intensă muncă ştiinţifică şi publicistică. Despre această intenţie stă mărturie apariţia la

Bucureşti, de sub teascurile „Tiparului românesc", a unei cărţi intitulate *Sinteză sufletească* cu o prefaţă de C. Antoniade (publicaţia nu poartă menţiunea datei apariţiei, dar ea a fost înregistrată la Biblioteca Academiei Române în 1935). Avem a face cu o culegere de note şi însemnări pe teme psihologice, cu orientare spiritualistă destul de subliniată.

Ne interesează cu deosebire rezervele şi criticile formulate aici de Stocker în privinţa teoriei lui Freud. „În toată onestitatea trebuie recunoscut de la început - arată el despre Freud - că, prin lucrările sale, acest savant a contribuit într-o largă măsură să reamintească oamenilor săi umila lor condiţie .... Cu toate că o parte a «doctrinei» merită să fie admisă, trebuie precizat că nu e cazul de a o îmbrăţişa fără restricţii. Iar pe de alta se impune remarca necesară că, în ciuda pretenţiilor ei, ea e departe de a fi cercetat domeniul sufletului omenesc în întregime, deoarece, «dincolo» de toate câte ea a descoperit, mai este şi altceva".

De subliniat că tezele critice formulate aici în legătură cu psihanaliza, de pildă referitor la faimosul „complex oedipian", nu circumscriu o orientare net antifreudiană. Dar în scrierile ulterioare ale lui Stocker o asemenea orientare se va desemna cu tot mai multă claritate.

Aşa este cazul cu articolul *Une critique du freudisme*, publicat în „Archives de philosophie" din 1937. Aici psihanaliza este caracterizată a fi „o construcţie elaborată de un bun clinician care devine un rău filozof când se apucă să interpreteze anapoda observaţiile sale juste". Critica psihanalizei este întreprinsă aici de pe o platformă declarat catolică, recurgând la principiile metodologice expuse de marii teologi medievali, precum Toma d'Aquino, sau de unii doctrinari religioşi contemporani, fără să fie însă uitat nici Aristotel.

În articolul *Pour une psychologie de la personne*, apărut peste un an în aceeaşi revistă pariziană, Stocker dezvoltă o concepţie personalistă fundamentată pe dogmele catolice.

Printre multe alte publicaţii ale medicului nostru ne oprim şi asupra volumului său din 1945 *Âme russe. Réalisme psychologique des Freres Karamazov*. Aici Stocker citează o apreciere a unui anume doctor Cij. „Opinie bine cunoscută potrivit căreia geniul şi nebunia sunt unul şi acelaşi lucru nu mai e altceva decât un paradox" şi adaugă Stocker: „Doctorul Cij este politicos; noi am spune în locul lui: o dobitocie, o măgărie .... Ne cerem iertare pentru această violenţă, dar ne-o adresăm nouă înşine", în legătură cu acel *Eseu psihanalitic asupra „Ulciorului spart" al lui Greuze* publicat în 1921 în „L'Encéphale", despre care exclamă: *Horresco referens*! (Mă înfior povestind-o). În acelaşi studiu, Stocker critică sever interpretarea dată de Freud, în lucrarea sa *Dostoievski şi paricidul*, paricidului descris în *Fraţii Karamazov* ca fiind o manifestare a „complexului lui Oedip".

În scrierea *La traitement moral des nerveux*, apărută în 1948 la Paris, Stocker a rezervat bună parte a spaţiului expunerii critice a teoriilor lui Freud, combătute de pe poziţiile psihologismului spiritualist.

Într-una din ultimele sale tipărituri, *De l'angoise a la sérénité - Névrose, perversité et santé de l'âme humaine*, publicată la Paris în 1960, Stocker se ridică împotriva aceea ce el socotea a fi construcţii speculative: „«Doctrine» precum materialismul, transformismul, freudismul, marxismul, ... au ieşit din capete aşezate deasupra inimii ... «gânditorilor» pentru care realul trebuie să corespundă «vederilor» lor. Pentru început, toţi aceşti oameni de «bună voinţă» (să nu ne îndoim!) căutau noi explicaţii sau soluţii faptelor sau situaţiilor în faţa cărora se aflau. şi au făurit ... o ideologie!"

O asemenea atitudine precaută, de rezervă faţă de marile speculaţii teoretice care tind acaparator către reducţionism şi totalitarism spiritual, este înrudită cu poziţia adoptată în genere de majoritatea intelectualilor români faţă de construcţiile ideologice cu pretenţia de a fi atotcuprinzătoare. Acest scepticism moderat, care nu exclude totuşi deschiderea către înnoiri, ne îndeamnă să considerăm că, până la sfârşitul vieţii sale, elveţianul Arnold Stocker a gândit şi reacţionat adeseori ca un român.

Cristina Ionescu, G. Brătescu

BIBLIOGRAFIE

1. Stocker A., Étude psychoanalytique sur la „Cruche casée", *L'Encéphale*, Paris, 1921, 4, 58-62.
2. Stocker A., *Sinteză sufletească*, Ed. Academiei, Bucureşti, 1935.
3. Stocker A., Une critique du freudisme, *Archives des philosofie*, Paris, 1937, 64-75.
4. Stocker A., *Ame russe - Realisme psychologique des Frères Karamazov*, Ed. Mont Blanc, Genève, 1945.
5. Stocker A., *De l'angoisse à la sérénité nevrose, perversité et santé de l'âme humain*, Ed. Latines, Paris, 1960

NOUTATE

EVALUAREA UNEI NOI TEHNICI DE ECOCARDIOGRAFIE DE STRESS CARE UTILIZEAZĂ EFORTUL ŞI DOBUTAMINA PENTRU DETECTAREA MALADIEI CORONARIENE

Ecocardiografia de stress cu dobutamină şi ecocardiografia de efort sunt actualmente larg utilizate, ca etapă intermediară, în depistarea maladiei coronariene. Fiecare din cele două metode prezintă însă unele efecte nedorite care diminuă fiabilitatea testului. Efortul în poziţie de semidecubit este mai dificil de realizat, mai ales la subieţii în vârstă, iar hiperventilaţia pulmonară apare precoce şi duce la perturbarea tehnicii ecocardiografice. Deşi administrarea dobutaminei s-a dovedit relativ sigură pe loturi mari de pacienţi, apar frecvent unele efecte secundare care conduc la întreruperea precoce a testului: cefalee, senzaţie de greaţă şi vărsături, hipotensiune arterială, bradicardie. Autorii studiului de faţă au imaginat o metodă care poate să combine avantajele celor două tipuri de stress, cu efecte indezirabile mai puţin frecvente. Studiul a inclus 46 de pacienţi la care s-a aplicat protocolul combinat: dobutamină cu doza iniţială de l0mg/kg/min şi majorată cu câte l0mg/kg/min la fiecare trei minute, până la doza maximă de 40mg/kg/min, asociată cu efectuarea unui efort continuu de intensitate mică (30-60W), pe tot parcursul testului. Rezultatele au fost urmărite din două puncte de vedere: s-a comparat noul protocol cu metodele anterioare de testare la efort sau la dobutamină şi, totodată, s-a verificat prin coronarografie sensibilitatea noului protocol în aprecierea coronaropatiei semnificative. S-a obţinut o sensibilitate de 84% şi o specificitate de 87%. Coronarografia a fost efectuată în toate cazurile şi s-au evidenţiat leziuni semnificative la 19 pacienţi (45%). În concluzie, metoda combinată nu este semnificativ statistic superioară stressului cu dobutamină dacă ne referim numai la sensibilitate şi specificitate, dar este mai uşor de realizat şi cu mult mai puţin efecte secundare. (Pierre-Justin E., Marcollet P. et all., Evaluation d'une nouvelle technique d'échocardiographie de stress couplant effort et dobutamine dans la détection de la maladie coronaire, *Arch Malad Coeur Vaisseaux*, 2001, 94, 3)

Corina Dima-Cozma

DIN LITERATURA MEDICALĂ

REVISTA *"PAGINI MEDICALE BÂRLĂDENE"*. CONTINUAREA TRADIŢIEI MEDICALE

Existenţa unui puternic centru spiritual, cultural şi medical cum este cel al Iaşului universitar ar fi putut reduce din valoarea şi importanţa zonelor de provincie apropiate. Acest fapt nu s-a petrecut în cazul oraşului Bârlad şi regiunii Tutova, care s-au constituit, încă de la jumătatea secolului al XIX-lea, ca important promotor al operei medicale ştiinţifice de valoare, în concordanţă cu evenimentele de prestigiu ale medicinii iieşene. Cel mai bine despre unele locuri şi oameni poate vorbi un membru al acelei comunităţi care a considerat ca o datorie să ducă mai departe mesajul istoric, în spiritul iînaintaşilor. De aceea multe date la care ne vom referi, cu privire la activitatea publicistică medicală bârlădeană sunt inspirate din consemnările regretatului profesor dr. Réne Duda apărute în revista *"Pagini Medicale Bârlădene"*, în momentul reeditării ei în 1998, prin reluarea tradiţiei întrerupte fortuit, timp de jumătate de secol.

Contextul social şi economic al Bârladului a prilejuit afirmarea publicisticii medicale cu aproape două secole în urmă, remarcîndu-se succesiunea mai multor etape.

Primă perioadă, anterioară înfiinţării în Bârlad a tipografiilor proprii, se identifică cu apariţia unor publicaţii sporadice care au tratat problemele prioritare acelei epoci, cu referire specială la *"Cîteva noţiuni asupra cauzelor, mijloacelor profilactice şi dispoziţiuni higienice în boalele cu caracter epidemic"* (dr. Grigore Abaza) sau *"Cauzele maladiilor"* (dr. Bellitz). În unele periodice bârlădene, cum ar fi ziarul *"Tutova"* apar în 1885 articole semnate de medici cu reputaţie, colaboratori ai unor publicaţii din ţară dar şi din Germania sau Franţa cum ar fi dr. David Schanesel, V. Mihail, Flax Aldea, Th. Cerchez etc. Colaborarea cu viitori profesori universitari din Iaşi, printre care se numără şi chirurgul Ernest Juvara, prilejuieşte editarea unor broşuri şi cărţi de referinţă.

Etapa ulterioară a publicaţiilor tipărite la Bârlad, care se va întrerupe în momentul declanşarii primului război mondial, este ilustrată prin apariţia revistei *"Progresul Medical"* în 1912, urmată fiind de o altă publicaţie *"Curierul Sănătăţii"*, sub coordonarea dr. H. Friedman.

Perioada interbelică a însemnat un moment de reviremení ştiinţific, susţinut şi prin activitatea *"Academiei Bârlădene"*. Animatorii vieţii culturale şi medicale în anii 1915-1925 au fost şi poeţii George Tutoveanu, Vasile Voiculescu, acesta din urmă funcţionînd şi ca medic militar la Bârlad.

Dezvoltarea spitalului Beldiman a oferit condiţiile formării unor medici tineri care vor deveni ulterior cadre universitare de prestigiu: prof. Gh. Plăcinţeanu, conf. Al. Lambescu. Concomitent, pe o periodă de şase ani (1932-1938), apare revista *"Însemnări Medicale"* ca o continuare a tradiţiei publicaţiilor anterioare, dar care a cunoscut o evidentă îmbunătăţire a nivelului ştiinţific prin implicarea energică a prof. Gh. Plăcinţeanu şi a medicilor C. Diacu, S. Herscovici, Al. Lambrescu, O. Bienstock, Gr. Gr. Iamandi, Dan Duda.

Problematica cuprinsă în paginile revistei era tratată cu profesionalism, fiind evitată *"vulgarizarea ştiinţei"*, regăsindu-se subiecte cu caracter medico-social inserate în editorialele scrise de dr.S. Herscovici, articole de patologie infecţioasă, chirurgicală, ca teme de actualitate în epocă. Alături de contribuţia celor amintiţi, care făceau parte din colectivul redacţional, se remarcă şi prezenţa în paginile publicaţiei *"Însemnări Medicale"* a unor medici din Bucureşti, Galaţi şi Iaşi, cum ar fi viitorii profesori şi academicieni : I. Niţulescu, V. Dobrovici, I. Iancu, Gh. Tudoranu.

În concordanţă cu priorităţile sanitare ale timpului, se iniţiază o rubrică *"Pagini medicale pe înţelesul tuturor"*, care ulterior se va constitui ca un supliment denumit *"Însemnări medicale pentru popor"*. O bogată reprezentare a activităţii medicale a fost ilustrată prin publicarea, în cadrul aceleaşi reviste a *"Buletinului Asociaţiei Medicilor"*, filiala Tutova, unde se regăsesc rezumatele conferinţelor ştiinţifice şi discuţiile prezentate în cadrul asociaţiei şi care erau moderate de profesorii Gr.T. Popa, I. Bălteanu, Petruş Niculescu. Structura revistei era diversificată cu informaţii asupra manifestărilor medicale din ţară şi străinătate; prezentarea unor cazuri clinice; recenzii; evocarea personalităţilor dispărute etc.

Revista *"Însemnări Medicale"* s-a constituit şi ca o publicaţie de atitudine prin promovarea şi susţinerea conferinţelor populare cu caracter medical în mediul rural, în paralel cu prelegerile la un nivel ştiinţific înalt, susţinute de personalităţi de prestigiu (prof. Gr.T. Popa, I. Bălteanu, C.D. Severeanu, Gr.GR.Iamandi), sau prin sprijinirea revendicărilor sociale ale medicilor, organizarea unor cursuri ale şcolii de infirmiere voluntare. Este susţinută cu argumente ferme introducerea vaccinării anti-difterie în Romania şi organizarea sanatoriilor pentru îngrijirea bolnavilor cu tuberculoză.

În 1938 revista îşi încetează apariţia ca urmare a iminenţei declanşării războiului, dar îşi va relua activitatea în 1945, sub denumirea de *"Pagini Medicale"*. Colectivul de redacţie format din medicii: Gh. Tomoşoiu, Oct. Botez, A. Dimitriu, M. Vainfeld, M. Ursu, s-a preocupat de calitatea ştiinţifică a materialelor publicate, precizînd că aceasta este *"o revistă lunară de chirurgie şi medicină generală exclusiv pentru medici"*.

"Pagini Medicale" a reprezentat totodată un exemplu de solidaritate a comunităţii medicale româneşti, în paginile sale afirmîndu-se medici din centrul universitar Iaşi sau alte oraşe din ţară. O continuare în acelaşi spirit se remarcă şi în cazul publicaţiei actuale *"Pagini Medicale Bârlădene"* care se doreşte a fi un liant între cei care au acumulat o experienţă profesională şi doresc să o transmită şi altor generaţii, indiferent de şcoala medicală în care s-au format. Dacă în prezent această nobilă misiune este îndeplinită de dr. Nicolae Botezatu, redactor şef al revistei, în publicaţia care apărea în perioada 1945-1947, cu regularitate, cu toate greutăţile produse de război, legatura era permanentizată de dr. P. Toporaş. Dintre personalităţile care au fost polarizate pentru a susţine ştiinţific revista se numără profesorii Vl. Buţureanu, Eug. Aburel, G. Butoianu (din Cluj), Gh. Chipail, Em. Crăciun, Maria şi O. Franche, I. Niţulescu, Elena Puşcariu, V.M. Plătăreanu, Gh. Plăcinţeanu. Acestora li s-au altăturat generaţii mai tinere care au urmat aceeaşi afirmare de prestigiu: P. Brînzei, V. Costea, M. Diaconescu, Gh. Chişleag, C. Lazăr, M. Munteanu, I. Niculescu, C. Strat, C. Zosin etc.

În structura şi conţinutul revistei se remarcă rigoarea, alegerea unei tematici clinice medicale şi chirurgicale variate, inserarea unor rubrici de noutăţi, consemnarea evenimentelor legate de manifestările ştiinţifice din România. Confirmarea calităţii publicaţiei este subliniată de existenţa schimburilor de numere cu alte reviste din ţară sau din afara graniţelor, cît şi prin recenzarea ei în Bucureşti, Craiova etc.

În mod regretabil, revista îşi încetează apariţia în 1947, din considerente mai mult politice decît finaciare, pentru ca după o jumătate de secol să reapară cu o vigoarea dată de forţa tradiţei care nu poate fi ignorată.

La 6 aprilie 1998, un colectiv redacţional nu foarte numeros dar tenace, condus cu profesionalism şi altruism de dr. Nicolae Botezatu, medic primar chirurg, reia un fir mult timp întrerupt prin revista *"Pagini Medicale Bârlădene"*. Aşa cum este prezentată ca *"publicaţie periodică de opinie şi informaţie medicală"*, revista apare lunar, într-un număr impresionant de pagini pentru dificultăţile financiare actuale.

Conţinutul bogat oferă medicilor acestor timpuri, antrenaţi în fluxul informaţional masiv, supraspecializat, o calmă revenire la dialogul profesional şi cultural. Constant, în numerele acestei reviste editorialul intitulat *"Pilulă ... la ceas de veghe"*, nu de puţine ori acidă, aduce în atenţia cititorului o problematică de actualitate. Rubricile bine reprezentate: *"vitrina cu cărţi"* şi *"biblioteca medicală"*, constitue o modalitate de informare asupra noilor apariţii medicale din întreaga ţară. Sunt prezente frecvent incursiuni în istoria evenimentelor medicale sau culturare cu rememorarea unor personalităţi de prestigiu. În paginile revistei sunt constant publicate articole de specialitate sub formă de referate generale sau contribuţii personale, recenzarea unor reviste, informaţii utile cu privire la simpozioane, conferinţe, congrese pe larg prezentate ca problematică şi sinteza contribuţiei unor participanţi de valoare.

Revista are şi o caracteristică mai rar întîlnită în acest moment în publicistica medicală, exprimînd de fapt erudiţia celui care o conduce, prin invitaţia frecventă la un exerciţiu intelectual prin comentariile filozofice sau ale unor evenimente culturale, prin prezentarea apariţiilor literare, cronica expoziţiilor, poezii sau scrisori de la cei care parcurg cu interes şi admiraţie . Oferită cu generozitate şi de foarte multe ori necondiţionat, dinamică, actuală, bine armonizată, *"Pagini Medicale Bârlădene"* se situiază la interferenţa preocupărilor numeroşilor medici din diverse colţuri la ţării, exprimînd o paletă largă de informaţii şi opinii utile menţinerii unei legături continuui datorate profesiei, aspiraţiilor comune, spiritualităţii.

Dr. Doina Azoicai

NOUTATE

RISCUL DE APARIŢIE A SCLEROZEI MULTIPLE DUPĂ VACCINAREA ANTIHEPATITĂ B LA FEMEI

Primul vaccin împotriva hepatitei B a fost pus la dispoziţie în 1982 dar campaniile masive de vaccinare au început după 1987, când s-a desăvârşit tehnica de fabricare a vaccinului recombinant. După iniţierea primelor programe au fost raportate unele cazuri de scleroză multiplă, cu debut la câteva săptămâni postvaccinal. Cazurile au fost mai numeroase în Franţa, unde s-a indicat posibila implicaţie a vaccinului antihepatitic B şi, în 1998, s-a decis suspendarea temporară a campaniei de vaccinare. Studiul citat şi-a propus să verifice ipoteza implicării vaccinării antihepatită B în creşterea riscului de apariţie a sclerozei multiple, la o populaţie feminină de asistente medicale, integrate în sistemul de sănătate englezesc. Cazurile cu scleroză multiplă au fost selectate pe baza unui chestionar şi au fost apoi verificate prin intermediul fişei personale de sănătate, consult neurologic şi explorări paraclinice, utilizându-se criteriile Poser de diagnostic. Randomizarea persoanelor (vaccinate sau nu) incluse în studiu s-a făcut pe trei loturi: sănătoşi, diagnosticaţi cu scleroză multiplă sau diagnosticaţi cu o altă afecţiune majoră. Analiza statistică s-a folosit de regresia logistică în aprecierea riscului de inducere a afectării neurologice, la diverse ferestre temporale postvaccinal şi a demonstrat că nu există o asociere între vaccinarea antihepatită B şi apariţia unor cazuri de scleroză multiplă la femei. (Ascherio A., Zhang M.Sh. et al, Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis, *N Engl J Med*, 2001, 344(5), 327-332).

Corina Dima-Cozma

EXPRESIA GENICĂ LA NIVELUL ENDOTELIULUI UMAN TUMORAL

Rezultatele experimentului publicat în revista Science din august 2000 ar putea avea un impact deosebit în abordarea unor noi metode de terapie antitumorală, prin inhibarea angiogenezei într-o manieră specifică. Cunoscând amploarea angiogenezei necesare creşterii tumorale, autorii studiului au încercat să identifice diferenţele de expresie genică existente la nivelul endoteliului provenind din ţesuturi normale, faţă de cel tumoral. S-a ales ca referinţă endoteliul derivat din vasele de neoformaţie ale tumorilor colorectale deoarece se cunoaşte incidenţa lor ridicată, rata de creştere relativ moderată şi rezistenţa la chimioterapicele utilizate în prezent; acesta a fost studiat în comparaţie cu endoteliul normal, provenit din diferite ţesuturi umane sau cu endoteliu izolat din alte tumori maligne. S-a constatat că endoteliul normal şi endoteliul tumoral au în comun numeroşi markeri de suprafaţă; totuşi, nivelul de expresie este diferit: 46 markeri specifici au fost exprimaţi de 10 ori mai frecvent la nivelul ţesutului tumoral iar alţi 33 au avut o rată de expresie semnificativ diminuată. În celulele endoteliale tumorale au fost identificaţi 9 markeri tumorali endoteliali specifici (codificaţi TEM1-TEM9). O parte din aceştia (TEM 1,3,4,5,8,9) s-au regăsit şi în alte endotelii tumorale (tumori pulmonare, cerebrale, leziuni metastatice hepatice) şi într-o singură situaţie fiziologică (în timpul perioadei de angiogeneză a formării corpului luteal, cu excepţia lui TEM 8). (St.Croix B. et all., Genes Expressed in Human Tumor Endothelium, *Science*, 2000, 289, 5482, 1197-1202)

Corina Dima-Cozma

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Autorii sunt rugaţi în mod deosebit să respecte cu rigoare aceste instrucţiuni, deoarece manuscrisele redactate neconform cu recomandările redacţiei nu vor fi acceptate.

MANUSCRISELE SE PRIMESC LA REDACŢIA REVISTEI MEDICO-CHIRURGICALE (SEDIUL S.M.N. IAŞI, BD. INDEPENDENŢEI, NR. 16) ÎN FIECARE JOI ÎNTRE ORELE 13^{30}–15^{00}

Avizul ştiinţific asupra conţinutului articolelor trimise la redacţia Revistei Medico--Chirurgicale Iaşi se va obţine numai prin referenţi ştiinţifici externi. În vederea publicării articolelor, observaţiile şi sugestiile referenţilor vor fi respectate întocmai.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi: lucrări originale (6 pagini); referate generale (8 pagini); cazuri clinice (4 pagini); editoriale, note (3 pagini); recenzii etc. (1 pagină)

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman-R. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel:

INTRODUCERE
MATERIAL ŞI METODĂ
REZULTATE — scrise cu capitale, bold, necentrate
DISCUŢII ŞI CONCLUZII — caractere de 10 pts
BIBLIOGRAFIE

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu *litere de rând*, *bold* şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. Trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Rugăm autorii să ia în consideraţie recomandările de mai jos:

Rezumatul:

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	Nu va include: * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model:

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract): Colagen disease are principitated...

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Textul articolului va fi scris cu caractere de 12 pts la 1,5 rânduri.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Ele vor fi pe pagină separată, la sfârşitul lucrării, cu borderou de însoţire.

Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate;
- fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG);
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR etc.).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului:

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului:

TABELUL III	capitale, 10 pts
Date analitice comparative	bold, de rând, 10 pts

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text.

Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Lista referinţelor în ordine alfabetică, va fi plasată la sfârşitul textului şi se vor include doar referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei:

Revistă:

1. Rad G.L., Coulet P.R., Spinal Epidural Abcess, *Anal Lett*, 1996, 26 (7), 193-198.

Carte:

1. Snider I.R., *Introduction to Modern HPLC*, eds. Gooding K.M., Kirkland J.J., Ed. Marcel Dekker Inc., New York, 1990, 301-332.

sau menţionarea unui capitol dintr-o carte:

1. Pandiom M.R., Fischer D.A., Immunoradiometric Assays, in *Handbook of Endocrine Research Techniques*, eds. C.G. Scanes, Ed. Academic Press Inc., New York, London, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform cu normele internaţionale (INDEX MEDICUS).

- Articolele vor fi trimise şi copiate pe dischetă, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului.

Tiparul executat la S.C. Polirom Co S.A.
6600 Iaşi, Calea Chişinăului nr. 32
Tel.: (032) 230323; Fax: (032) 230485